

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2022

N° : 237

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention Pneumologie

PAR

HUSSEIN Moustapha
Né le 07 mai 1994 à MARSEILLE

**IMPACT DE L'ÉPIDÉMIE DE COVID-19 CHEZ LES PATIENTS GREFFES PULMONAIRES
ET UNE COHORTE DE PATIENTS AVEC MALADIE PULMONAIRE RARE SUIVIS AU
CHU DE STRASBOURG**

Président de thèse : Professeur Romain KESSLER

Directeur de thèse : Docteur Benjamin RENAUD-PICARD



- Président de l'Université
 - Doyen de la Faculté
 - Premier Doyen de la Faculté
 - Doyens honoraires : (1976-1983)
(1983-1989)
(1989-1994)
(1994-2001)
(2001-2011)
 - Chargé de mission auprès du Doyen
 - Responsable Administratif
- M. DENEKEN Michel
 - M. SIBILIA Jean
 - M. DERUELLE Philippe
 - M. DORNER Marc
 - M. MANTZ Jean-Marie
 - M. VINCENDON Guy
 - M. GERLINGER Pierre
 - M. LUDES Bertrand
 - M. VICENTE Gilbert
 - M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO224	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	ADAM Philippe P0001	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	AKLADIOS Cherif P0191	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
	ANDRES Emmanuel P0002	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
	ANHEIM Mathieu P0003	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
	Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	ARNAUD Laurent P0186	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
	BACHELLIER Philippe P0004	RP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
	BAHRAM Seiamak P0005	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
	BAUMERT Thomas P0007	NRP0 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
	Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	BEAUJEU Rémy P0008	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	BECMEUR François P0009	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
	BERNA Fabrice P0192	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
	BERTSCHY Gilles P0013	RP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
	BIERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
	BILBAULT Pascal P0014	RP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
	BLANC Frédéric P0213	NRP0 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
	BODIN Frédéric P0187	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
	BONNEMAIS Laurent M0099 / P0215	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
	BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
	BOURGIN Patrice P0020	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
	Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
	Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital HautePierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de HautePierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de HautePierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de HautePierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de HautePierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de HautePierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. HautePierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François PO216	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0082	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de HautePierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital HautePierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de HautePierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP0 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	- Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP0 NCS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence P0202	NRP0 CS	- Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP0 CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP0 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	- Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP0 CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP0 NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	- Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	- Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP0 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP0 CS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP0 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRP0 NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RP0 CS	- Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU- SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRP0 NCS	- Institut de Physiologie / Faculté de Médecine - Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP0 CS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	- Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 NCS	- Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP0 NCS	- Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP0 NCS	- Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP0 NCS	- Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP0 CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	- Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	- Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP0 NCS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	- Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	- ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP0 NCS	- ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 CS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	- Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	- Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	- Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRP0 NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP0 NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civi	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	- Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP0 NCS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	- Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP0 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRP0 NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRP0 CS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil - Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP0 CS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales /Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	- Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRP0 NCS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU 	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP0 CS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre 	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P0 : Pôle RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable -> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) -> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) -> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP0 CS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC 	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle Hépatodigestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC 	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> - Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC 	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP 	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

MO142	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	AGIN Arnaud M0001		- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
	Mme ANTONI Delphine M0109		- Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
	Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		- Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
	Mme BIANCALANA Valérie M0008		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	BLONDET Cyrille M0091		- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
	BOUSIGES Olivier M0092		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme BRU Valérie M0045		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	Mme BUND Caroline M0129		- Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CARAPITO Raphaël M0113		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
	CAZZATO Roberto M0118		- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	Mme CEBULA Héléne M0124		- Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
	CERALINE Jocelyn M0012		- Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
	CHERRIER Thomas M0136		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
	CHOQUET Philippe M0014		- Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CLERE-JEHL Raphaël M0137		- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
	Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
	DALF-YOUCEF Ahmed Nassim M0017		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	DELHORME Jean-Baptiste M0130		- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	DEVYS Didier M0019		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme DINKELACKER Véra M0131		- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
	DOLLÉ Pascal M0021		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme ENACHE Irina M0024		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
	Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		- Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
	FELTEN Renaud M0139		- Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
	FILISSETTI Denis M0025	CS	- Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	FOUCHER Jack M0027		- Institut de Physiologie / Faculté de Médecine - Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
	GANTNER Pierre M0132		- Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
	GIES Vincent M0140		- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	GRILLON Antoine M0133		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
	GUERIN Eric M0032		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	GUFFROY Aurélien M0125		- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	HUBELE Fabrice M0033		- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	KASTNER Philippe M0089		- Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme KEMMEL Véronique M0036		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
	Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		- Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
	Mme LAMOUR Valérie M0040		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme LANNES Béatrice M0041		- Institut d'Histologie / Faculté de Médecine - Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	LAVAUX Thomas M0042		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		- Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LERMITTE Benoît M0115		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		- Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0108		- Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		- Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		- Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		- Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		- Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey M0077		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
 - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
 - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
 - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o *pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)*
 - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
 - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
JACOMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
KREMER Michel / 01.05.98
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
ORL / 01.09.10is (Génétique) / 01.09.16
MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :
- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- *Hôpital de l'Elsau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68
CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00
C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00
E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25
Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24
IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

(version proposée en 2012 par le Conseil National de l'Ordre des Médecins)

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Remerciements

Aux membres du jury :

A Monsieur le **Professeur Romain KESSLER**, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider ma thèse, pour son dévouement auprès des patients et la qualité de son expertise et de son enseignement.

A Monsieur le **Docteur Benjamin RENAUD-PICARD**, pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour ton soutien, ta gentillesse et ta bienveillance. Mais aussi pour tes qualités tant sur le plan professionnel qu'humain, ton implication auprès des patients et dans la recherche.

A Madame le **Professeur Céline MASCAUX**, pour l'attention qu'elle a porté à ma formation tout au long de mon internat, son expertise en oncologie thoracique et son charisme.

A Madame le **Professeur Anne OLLAND**, pour avoir accepté de faire partie de mon jury, pour son expertise reconnue dans le domaine de la greffe pulmonaire et de la chirurgie thoracique.

A Madame le **Docteur Floriane GALLAIS**, pour avoir accepté de juger ce travail, pour son soutien et ses conseils précieux lors de la rédaction de cette thèse.

Je tiens à remercier particulièrement :

Le **Docteur Sandrine HIRSCHI** pour m'avoir initié aux maladies rares et aux maladies de systèmes,

Le **Docteur Tristan DEGOT** pour son expertise polyvalente et son implication auprès des patients,

Le **Docteur Marianne RIOU** pour son encadrement, sa gentillesse et son expertise en hypertension pulmonaire,

Le **Docteur Matthieu CANUET** pour son humour et ses compétences en hypertension pulmonaire,

Le **Docteur Mohammed RHALI** pour sa bonne humeur, son soutien et bien plus...

Le **Docteur Edouard VIROT** pour ses compétences et sa gentillesse,

Le **Docteur Christophe MARCOT** pour sa bonne humeur et son soutien tout au long de mon internat,

Le **Docteur Naji KHAYATH** pour m'avoir encadré avec bienveillance, mais aussi pour ta patience et ton dévouement auprès des patients,

Le **Docteur Guillaume PAMART** pour sa présence à mes débuts en tant qu'interne, pour son soutien et pour son expertise.

Aux séniors de pneumologie du NHC qui ont participé à mon développement professionnel tout au long de mon internat, à qui je présente mon respect et ma gratitude : Docteur Carole EDERLE, Docteur Lucile PABST, Docteur Armelle SCHULLER, Docteur Loïc KASSEGNE, Docteur Nicolas MIGUERES, Docteur Michele PORZIO, Docteur Justine Leroux, Docteur Bertrand MENNECIER, Docteur César Matau, Docteur François-Roger VANEL, Professeur Frédéric De Blay, Docteur Carine Metz-Favre.

A l'équipe médicale de l'hôpital Emile Muller qui ont encadré mes débuts et ont su me transmettre leur passion : Docteur Debievre, Docteur Gschwend, Docteur Fore, Docteur Calcaianu, Dr Holtea, Docteur Imandi

A l'équipe médicale d'immunologie et d'infectiologie pour m'avoir transmis leur précieuses connaissances : Professeur Korganow, Docteur Guffroy, Docteur Meyer, Docteur Poindron

A l'équipe de réanimation médicale à Colmar pour avoir aiguisé mon esprit critique et pour la bonne ambiance : Docteur Alvarez, Docteur Belilita, Docteur Bouterra, Docteur Rerat, Docteur Gerber, Docteur Michaud

Aux équipes paramédicales et aux secrétaires du service de pneumologie au NHC, de pneumologie de Mulhouse (gros big up à Aline !), de réanimation médicale de Colmar, d'Immunologie au NHC, du plateau technique d'endoscopie bronchique, de l'hôpital de jour d'Oncologie Thoracique pour vos encouragements et votre soutien sans faille tout au long de mon internat.

A mes co-internes de pneumologie : Justine, Quentin, Anays, Manon, Natacha, Guillaume, Adrien, Hasibé, Louise K, Mathilde S, Maxime, Clément, Elodie, Thomas, Wicem, Amine, Nour, Floriane, Maroun, Nassim, Fawwaaz, Marion, Agathe, Xavier, Mehdi, Mélanie, Antoine, Mathilde B, Laurianne, Jordan, Abouzar.

A mes co-internes de pneumologie à Mulhouse : Amine, Vivien, Jean.

A mes co-internes d'immunologie : Pablo, Claire, Jean-Edouard, Stéphane.

A mes co-internes de réanimation : Yosri, Rayan, Marie.

A ma famille :

A mes parents, pour votre soutien sans faille depuis toujours et malgré la distance, votre amour inconditionnel qui m'a porté jusque-là, et votre patience. J'ai beaucoup de chance de vous avoir et vous remercierais jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi. Ce travail est pour vous et j'espère vous rendre fiers.

A mes sœurs, pour votre soutien, votre gentillesse et votre générosité. J'espère pour vous la meilleure carrière professionnelle et un épanouissement personnel.

A Louise, te rencontrer a été la plus belle chose qui m'est arrivé durant mon internat. Ta gentillesse, ta générosité, ton humanisme, ton amour et ton soutien à toute épreuve ont rendu ma vie plus douce. Sache que tu es une personne brillante et formidable, ne l'oublie jamais. Ceci dit, je ne te remercie pas de m'avoir affligé d'un lagomorphe crapuleux !

A ma famille, vous êtes une famille extraordinaire et je vous remercie pour tous ces moments de bonheurs partagés gravés dans mon cœur, et pour votre amour et votre soutien malgré le temps et la distance qui nous séparent. J'espère pouvoir passer plus de temps à vos côtés.

A mes amis :

Romain (pitch), si ma mémoire est bonne, tu t'es récemment posé quelques questions concernant certains aspects de l'astrophysique. Nous pouvant en débattre autour d'un café-vanille : qu'est-ce que j'ai pu bien aspirer pour créer un trou noir ? d'après mes calculs, la taille de cet objet en question (qui a priori t'appartient) devait avoisiner la longueur de Planck. Le sais-tu : la longueur de Planck est à l'atome ce que l'atome est à la nébuleuse de l'œil du chat ! Passionnant ! Plus sérieusement, notre précieuse amitié dure depuis la seconde et est bien partie pour durer encore des années. J'ai une certaine nostalgie des fou-rires parfois (souvent) débiles, de nos clashes avec un certain PDAD, et même nos moments les plus studieux ! Merci pour toutes ces années, je t'en remercie à travers mes insultes, et tu me le retournes bien ! Ne change jamais...enfin si tu peux changer quelque chose, ma proposition de greffe est toujours valable, n'hésite pas à revenir vers moi ;)

Hamza, on s'est rencontré lors de circonstances complètement hasardeuses et cela a abouti à une belle et solide amitié, amenée à durer ! Comme quoi tout peut arriver. Avec toi j'ai eu des moments de rire à en perdre les abdos sur des sujets complètement absurdes et cela sous l'effet d'aucune substance ! Avec toi j'ai connu les situations les plus improbables à quelques mois des ECN comme des randonnées improvisées à minuit ! Tu m'as toujours soutenu lors des moments les plus difficiles et ça je ne l'oublierai jamais. Bon, ne prends pas non plus la confiance je t'ai également beaucoup soutenu ! Fais attention à ma dague !

Thiebault (PDAD), on se connaît depuis la 2^e année de médecine et pourtant j'ai l'impression de te connaître depuis bien plus longtemps, on s'est soutenu lors des bons moments et lors des moments les plus compliqués. Pour t'en remercier je compte bien vendre mon piano, en acheter un autre et le vendre de nouveau pour te procurer plus de satisfaction ! J'espère pouvoir continuer à te charrier et poser plus de chiffons microfibrés sur ta tablette !

Cam Tu, pour ton humour, tous nos fou-rires, ton soutien et bien plus ! J'attends toujours ton invitation pour manger vietnamien... Par contre je ne te remercie pas pour la vaisselle, ni pour le ménage ! Au plaisir de retravailler avec toi ! PS : à la mémoire de tous les chats que tu as croisés.

A la team des futurs chefs en herbe : Jean-François, Cédric, Vincent, Elena, Alexandra, Anna, Ingrid, Noeline. J'ai passé de très bons moments avec vous lors de mon externat et ça me manque, j'espère pouvoir vous retrouver très vite !

Liste des abréviations

ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine

ARNm : acide ribonucléique messenger

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AVC : accident vasculaire cérébral

DMV : défaillance multiviscérale

CMIA (*chemiluminescence microparticle immunoassay*) : évaluation analytique de la méthode chimioluminescence

COVID (COronaVirus Disease) : maladie à coronavirus

ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) : oxygénation par membrane extracorporelle

FPI : fibrose pulmonaire idiopathique

GISAID : Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data

HTP : hypertension pulmonaire

IDM : infarctus du myocarde

Ig IV : immunoglobuline intraveineuse

IL : interleukine

IMC : indice de masse corporelle

IRA : insuffisance rénale aiguë

MERS-CoV : Middle East Respiratory Syndrome coronavirus

MMF : mycophénolate mofétil

MR : maladies rares (pulmonaire)

mTOR : mammalian target of rapamycin

OHD : oxygénothérapie haut débit

OMS : organisation mondiale de la santé

PHS : pneumopathie d'hypersensibilité

PID : pneumopathie interstitielle diffuse

PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique

RBD (receptor binding domain) : domaine de fixation au récepteur

RT-PCR (reverse transcriptase - polymerase chain reaction) : transcription inverse - réaction en chaîne de la polymérase

SARS-CoV-2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SEP : sclérose en plaque

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigue

TDM : tomodensitométrie

TOS : transplantés d'organe solide

TP : transplantés pulmonaire

USI : unité de soin intensif

VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

VRS : virus respiratoire syncitial

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : mode de transmission du virus

Figure 2 : chronologie de l'étude

Figure 3 : Flow charte de la cohorte des patients transplantés pulmonaires.

Figure 4 : comparaison des principales caractéristiques générales entre la cohorte de patients transplantés pulmonaires et celle de patients atteints de maladies pulmonaires rares

Figure 5 : comparaison de la fréquence de certaines comorbidités d'intérêt entre la cohorte de patients transplantés pulmonaires et celle de patients atteints de maladies pulmonaire rares

Figure 6 : comparaison de l'utilisation de traitements immunosuppresseurs entre la cohorte de patients transplantés pulmonaires et celle de patients atteints de maladie pulmonaire rare

Figure 7 : comparaison de l'évolution de certains symptômes liés à la COVID-19 et des prises en charges médicales additionnelles chez les patients transplantés pulmonaire lors du premier confinement (T1), du déconfinement (T2) et du 2e confinement (T3).

Figure 8 : comparaison du nombre de patients testés et diagnostiqués pour la COVID-19 et de l'adhésion aux mesures de protection sanitaire chez les patients transplantés pulmonaire lors du premier confinement (T1), du déconfinement (T2) et du 2e confinement (T3).

Figure 9 : évolution du score contact chez les patients transplantés pulmonaires au cours des trois périodes étudiées

Figure 10 : comparaison des symptômes rapportés lors du premier confinement (T1), entre les patients transplantés pulmonaires et les patients atteints de maladie pulmonaire rare

Figure 11 : comparaison des paramètres en lien avec le respect des gestes barrière lors du premier confinement (T1) entre les patients transplantés pulmonaires et les patients atteints de maladie pulmonaire rare

Figure 12 : comparaison du score contact lors de la période du premier confinement (T1) entre les patients transplantés pulmonaires et les patients atteints de maladie pulmonaire rare

Figure 13 : comparaison du score contact lors de la période de déconfinement (T2) entre les patients transplantés pulmonaires et les patients atteints de maladie pulmonaire rare

Impact de l'épidémie de Covid-19 chez les patients greffés pulmonaires et une cohorte de patients avec maladie pulmonaire rare suivis au CHU de Strasbourg

Table des matières

Liste des abréviations	16
Liste des figures et tableaux	18
I. Introduction.....	20
1.1 Le virus SARS-CoV-2 et la COVID-19	20
1.1.1 Début de la pandémie	20
1.1.2 Classification et structure du SARS-CoV-2.....	21
1.1.3 Transmission.....	21
1.1.4 Apparition des variants	22
1.2 Epidémiologie.....	26
1.3 Impact clinique de la COVID-19 sur la population générale.....	27
1.3.1 Facteurs de risque de sévérité de la maladie	27
1.3.2 Clinique et complications	28
1.4 Impact chez les patients immunodéprimés et transplantés d'organe solide	30
1.4.1 Epidémiologie.....	30
1.4.2 Facteurs de risques et impact clinique de la pandémie à COVID-19 sur les patients TOS...	31
1.4.3 Etudes portant sur des patients transplantés pulmonaires	33
1.5 Contexte sanitaire et confinement au cours de l'année 2020 en France	36
1.6 Impact psychologique et social de la Covid-19 et des mesures de confinement	37
1.7.....	40
Hypothèse	40
1.8 Objectifs de l'étude	40
II. Méthode.....	41
2.1 Type d'étude.....	41
2.2 Patients inclus.....	41
2.3 Méthode de collection des données	42
2.4 Score contact.....	44
2.5 Diagnostic de la COVID-19.....	45
2.6 Analyses statistiques	45
III. Résultats.....	46
3.1 Population étudiée	46
3.2 Caractéristiques générales	47

3.2.1	Patients transplantés pulmonaires.....	47
3.2.2	Patients du groupe « maladie rare »	47
3.2.3	Comparaison des paramètres communs entre les deux groupes de patients.....	48
3.3	Présence de symptômes infectieux et conséquences.....	49
3.4	Mesures de protection adoptées contre la COVID-19 et leur impact.....	52
3.5	Comparaison des paramètres cliniques et comportementaux entre la cohorte des transplantés pulmonaires et celle de patient atteints de maladies pulmonaires rares.....	53
3.5.1	Premier confinement (T1)	53
3.5.2	Déconfinement (T2).....	55
IV.	Discussion	56
4.1	Impact de l'épidémie sur les patients transplantés pulmonaires et adhésion aux mesures de protection sanitaire.....	56
4.2	Comparaison de l'impact clinique et social de la pandémie entre les patients transplantés pulmonaires et ceux atteints de maladies pulmonaires rares	63
4.3	Force et limites de l'étude.....	69
V.	Conclusion	70
VI.	Annexe.....	72
	Tableaux	72
	Figures	81
VII.	Références bibliographiques.....	94

I. Introduction

1.1 Le virus SARS-CoV-2 et la COVID-19

1.1.1 Début de la pandémie

A la fin de l'année 2019, un nouveau virus de la famille des coronavirus appelé SARS-CoV2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) a été identifié comme étant à l'origine de plusieurs cas de pneumonie dans la capitale de la province chinoise du Hubei (Wuhan) en Chine centrale. Ce virus s'est rapidement propagé, entraînant une épidémie en Chine. En février 2020 l'Organisation mondiale de la santé (OMS) désigne la maladie COVID-19 (maladie à coronavirus 2019). En mars 2020, la pandémie était déclarée par l'OMS.

1.1.2 Classification et structure du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN monocaténaire à polarité positive, appartenant à la famille des Coronaviridae et à la sous famille des Orthocoronavirinae. Il appartient au genre betacoronavirus, qui regroupe notamment le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV. Il s'agit d'un virus zoonotique, dont la chauve-souris a été identifiée comme hôte naturel¹. Pour rappel, cette sous famille des Orthocoronavirinae comporte 4 genres, selon la structure génomique et leur relation phylogénétique : Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus et Deltacoronavirus. Les deux premières infectent les mammifères et peuvent être la cause d'atteintes respiratoires sévères chez l'Homme.

Une partie du génome code pour des protéines structurales : la protéine spike (protéine S), les protéines de l'enveloppe (protéine E), les protéines de la membrane (protéine M) et la nucléocapside (protéine N). Une partie du génome code également pour des protéines accessoires interférant avec la réponse immunitaire innée de l'hôte².

La protéine ACE-2, présente dans les voies aériennes inférieures chez l'Homme, constitue le récepteur d'entrée du virus dans les cellules, de manière similaire au virus SARS-CoV-1. L'interaction du virus avec ce récepteur est permise par la protéine spike. Cette dernière est constituée de 2 sous-unités : la sous-unité S1 qui détermine le tropisme cellulaire notamment via la protéine RBD, et la sous-unité S2 permettant la fusion virus-membrane cellulaire, elle est composée de 2 régions : HR1 et HR2 (heptad repeats)³.

1.1.3 Transmission

Le mode de transmission dominant est la transmission inter-individuelle par voie respiratoire. Celle-ci se fait par le biais de gouttelettes (particules > 5 µm) contenant des virions en suspension et qui sédimentent rapidement au sol dans un rayon d'environ 2 mètres (**figure 1**). Dans ce cas, la proximité est un déterminant clé de la transmission. Elle peut également se faire par l'intermédiaire d'aérosols (particules < 5µm) capables de rester en suspension dans l'air pendant une période prolongée.⁴

L'efficacité du port du masque et de l'aération du domicile souligne l'importance de la transmission par voie respiratoire.⁵

Un autre mode de transmission est la voie manuportée. C'est pourquoi l'OMS a recommandé des mesures d'hygiène manuelle aux professionnels de santé et à la population.

Ces 3 derniers modes de transmission sont dits directs.

Actuellement, il ne semble pas y avoir de preuve de transmission indirecte du SARS-CoV-2 par le biais de contamination de surfaces inertes. De même, la transmission oro-fécale semble peu probable.⁶

Les personnes infectées par le SARS-CoV-2 peuvent transmettre le virus qu'elles soient symptomatiques ou non. La période d'infectiosité semble maximale 2 jours avant et 1 jour après l'apparition des symptômes. Elle diminue rapidement en 7 jours. Le risque de transmission du virus après 10 jours d'infection est peu probable, notamment chez les patients immunocompétents.⁷

1.1.4 Apparition des variants

Au début de la pandémie, le taux de mutation du SARS-CoV-2 était relativement lent, estimé à 2 mutations par mois, et l'hypothèse de l'échappement immunitaire n'était alors pas évoquée.⁸ Cependant, l'évolution de la pandémie a été émaillée par l'apparition de plusieurs variants malgré le faible taux de mutation. Ceci a pu être en partie favorisé par l'excrétion virale prolongée chez les patients immunodéprimés. Avanzato et al⁹ ont étudié le cas d'une patiente de 71 ans, infectée par le SARS-CoV-2, immunodéprimée, car atteinte d'une leucémie lymphoïde chronique et d'une hypogammaglobulinémie acquise. L'excrétion du virus a été documentée à l'aide de la détection de l'ARNg (ARN génomique) et l'ARNsg (ARN sous-génomique) à partir d'écouvillons nasopharyngés et oropharyngés réalisés à J49, 70, 77, 85, 105 et 136 après le diagnostic initial. La détection de ARNsg dans des écouvillons indique une réplication active du SARS-CoV-2. Contrairement à l'ARNg, l'ARNsg ne persiste pas dans la cavité nasale en l'absence de réplication virale. Les ARNg et ARNsg ont été détectés dans les écouvillons jusqu'au 105^e jour. Une culture du SARS-CoV-2 a été faite à J49 et J70 et

a montré des particules virales compatibles avec la morphologie du coronavirus. Ceci a permis de confirmer la persistance de l'infection et de l'excrétion du SRAS-CoV-2. De plus, un séquençage complet du génome viral a mis en évidence une modification de la structure virale au cours du temps, et a permis de conclure à une évolution génomique au sein de l'hôte au cours du temps.

La variation intra-hôte au cours d'une infection au SARS-CoV-2 est quant à elle limitée chez les sujets immunocompétents.¹⁰ Les facteurs favorisant cette variation génétique semblaient être l'immunosuppression et une durée d'infection virale prolongée.

Deux types de variants sont décrits : les variants d'intérêts et les variants préoccupants.

Un variant d'intérêt est défini comme un variant du SARS-CoV-2 :

- Présentant des modifications génétiques dont on sait qu'elles affectent ou dont on prévoit qu'elles affecteront les caractéristiques du virus telles que la transmissibilité, la gravité de la maladie, l'échappement immunitaire, la capacité d'échapper au diagnostic ou au traitement
ET
- Causant une transmission communautaire importante ou plusieurs foyers de COVID-19, dans plusieurs pays, entraînant une prévalence relative croissante ainsi qu'une augmentation du nombre de cas dans le temps, ou d'autres conséquences épidémiologiques observables qui font craindre un risque émergent pour la santé publique mondiale¹¹.

Un variant préoccupant est défini comme un variant du SARS-CoV-2 qui répond d'une part à la définition du variant d'intérêt, associé à un ou plusieurs des changements suivants :

- Augmentation de la transmissibilité ou évolution préjudiciable de l'épidémiologie de la COVID-19 ; OU
- Augmentation de la virulence ou modification du tableau clinique ; OU

- Diminution de l'efficacité des mesures de santé publique et des mesures sociales ou des outils de diagnostic, des vaccins et des traitements disponibles.¹¹

Les systèmes de nomenclatures ont été établis par plusieurs organismes experts (GISAID, Nextstrain, Pango) afin de nommer et suivre les lignées génétiques du SARS-CoV-2. Par ailleurs un groupe d'experts réuni par l'OMS a recommandé l'utilisation des lettres de l'alphabet grec afin de nommer les variants, moins stigmatisants et plus accessibles à la population non scientifique.

Nous pouvons citer 5 variants majeurs :

- *B.1.1.7 (PANGO), GRY (GISAID), 20I (V1) (Nextstrain), variant Alpha (OMS)* : Il s'agit d'un des premiers variant, détecté pour la première fois en septembre 2020 au Royaume-Uni, déclaré variant préoccupant le 18 décembre 2020, puis déclaré anciennement préoccupant le 9 mars 2022. Il comporte 17 mutations dont 8 concernant la protéine "S". Parmi ces mutations, certaines permettent de renforcer la liaison du virus au récepteur ACE2 (exemple : mutation N501Y dans le RBD) et d'augmenter transmissibilité du variant. Ce variant a eu un possible impact sur la mortalité par rapport aux patients non infectés par un variant non alpha et serait impliquée dans la réduction de l'activité des anticorps monoclonaux dirigés contre le domaine RBD. Le sérum de patients ayant été vacciné avaient une activité neutralisante réduite contre le variant alpha¹¹⁻¹³.
- *B.1.351 (PANGO), GH/501Y.V2 (GISAID), 20H (V2) (Nextstrain), variant Bêta (OMS)* : détecté en mai 2020 en Afrique du Sud, déclaré variant préoccupant le 18 décembre 2020, puis déclaré anciennement préoccupant le 9 mars 2022. Ce variant présente 9 mutations dans la protéine "S" dont 3 sont situées dans le domaine RBD. La mutation N501Y est commune aux variants Alpha et Beta. Associées à cette mutation, 2 autres (K417N et E484K) sont situées dans le domaine RBD, modifiant la structure de la protéine S, et majorant l'affinité du virus avec le récepteur ACE2 et rendant ainsi ce variant plus contagieux. Une autre caractéristique préoccupante de ce variant, rendue possible grâce à la mutation E484K, est la diminution de

l'efficacité de sérums de patient vaccinés ou de l'efficacité de titres faibles à modérés d'anticorps monoclonaux par rapport à la souche USA-WA1/2020. Par ailleurs, le variant Beta est 50% plus transmissible que les variants l'ayant précédé, et augmente le risque d'hospitalisation (OR 3,6, 2,1-6,2, IC 95%), mais il ne semble pas augmenter le risque de transfert en unité de soins intensifs (USI) ou de décès¹¹⁻¹⁴.

P.1.351 (PANGO), GR/501Y.V3 (GISAID), 20J (V3) (Nextstrain), variant Gamma (OMS) : détecté en novembre 2020 au Brésil, déclaré variant préoccupant le 11 janvier 2021, puis déclaré anciennement préoccupant le 9 mars 2022. Il possède 12 mutations, dont 3 dans le domaine RBD. Il partage les mutations N501Y, K417N et E484K avec les variants Alpha et Beta, associées à une plus grande affinité au récepteur ACE2 et une plus grande transmissibilité. L'Odds ratio pour le risque d'hospitalisation et le transfert en USI est significativement plus élevé (respectivement 2,6 et 2,2). Ce variant est résistant aux anticorps monoclonaux ou à la neutralisation par un plasma convalescent, et également plus résistant aux vaccins que les 2 variants précédents d'après une étude Française¹⁵. Cette dernière retrouvait une efficacité du vaccin après une deuxième dose de vaccin à ARNm à 77% pour la variant gamma (63-86, IC 95%) contre 88% (81-92, IC 95%) et 86% (81-90, IC95%) respectivement pour les variants Alpha et Beta¹¹⁻¹³.

- B.1.617.2 (PANGO), G/478K.V1 (GISAID), 21A, 21I, 21J (Nextstrain), variant Delta (OMS) : détecté en octobre 2020 en Inde, déclaré variant préoccupant le 11 mai 2021, puis déclaré anciennement préoccupant le 7 juin 2022. Ce variant comporte entre-autres la mutation L452R dans la protéine S et permet une modification structurelle de cette protéine favorisant ainsi la stabilité de l'interaction avec le récepteur ACE2. Une étude réalisée par Ong et al.¹⁶ à Singapour, réalisée sur 829 patients, a mis en évidence un risque plus élevé de recourir à une oxygénothérapie, de transfert en USI ou de décès (OR 4,9, 1,4 – 30,8 ; IC 95%) après ajustement selon l'âge et le sexe. Ce variant était à l'origine d'une infection plus sévère malgré des charges

virales plus faibles et une excrétion virale plus longue. Une résistance contre les anticorps monoclonaux anti-RBD et aux sérums de patient convalescents a également été rapportée en comparaison avec le variant Alpha. Enfin, la réponse générée après deux doses de vaccins semblait plus faible dans le variant Delta en comparaison au variant Alpha¹¹⁻¹³.

- B.1.1.529 (PANGO), GR/484A (GISAID), 21K, 21L, 21M, 22A, 22B, 22C, 22D (Nextstrain), variant Omicron (OMS) : plus récent, détecté en novembre 2021 dans plusieurs pays, déclaré variant préoccupant le 26 décembre 2021 et actuellement toujours en cours (septembre 2022).

18 261 mutations ont été identifiées. Parmi elles, 30 concernent la région RBD de la protéine S. Le variant omicron partage plusieurs mutations avec les variants précédents : la mutation N501Y, la mutation K417N, liée à l'altération de la structure de la protéine S favorisant l'échappement immunitaire ; et la mutation T478K augmentant l'affinité de la liaison au niveau du domaine RBD. La transmissibilité est plus élevée que les précédents variants, et 4 fois plus élevée que la forme sauvage du SARS-CoV-2. Certaines mutations (H655Y, N679K, P681H) jouent un rôle important dans la contagiosité en augmentant le clivage de la protéine S. De plus, d'autres mutations sont à l'origine d'une réinfection plus fréquente par ce variant.

Certains patients vaccinés ont été infectés par le variant Omicron, suggérant un échappement immunitaire de celui-ci et nécessitant une mise à jour des vaccins.¹⁷ La plupart des infections par ce variant semblent être moins sévères que les variants précédents, et le nombre de patients nécessitant une oxygénothérapie est inférieur aux précédentes vagues.¹⁸

1.2 Epidémiologie

Au mois de septembre 2022, le nombre officiel de personnes infectées par la COVID-19 dans le monde était de 609.000.000¹⁹. Ce chiffre est probablement sous-estimé, une étude américaine publiée en juin 2022, a cherché à estimer le nombre total d'infections à COVID-19 dans le monde en se basant sur les données de l'Université Johns Hopkins et des bases de données nationales concernant les cas

rapportés d'infection avérées à COVID-19, d'admission dans les hôpitaux, de décès déclarés et en se basant sur des données de séroprévalence²⁰. Les biais liés à ces données ont été ensuite corrigés tels que les retards de déclaration, la sous-estimation des décès (utilisation de modèles statistiques pour l'estimation du nombre attribuable de décès pour le SARS-CoV-2), et les données de séroprévalence ont été ajustées sur la diminution de la sensibilité aux anticorps, la vaccination et la réinfection par les différents variants du SARS-CoV-2. Le nombre estimé de personnes ayant été infectés par la COVID-19 au 14 novembre 2021 était de 3,4 milliards (3,08 - 3,63 ; IC 95%) soit 43,9% de la population mondiale (39,9 - 46,9 ; IC 95%)²⁰. Ce nombre n'est pas officiel et correspond à une estimation. Le total cumulé des décès attribuable à la COVID-19 au 14 novembre 2021 était estimé à 15,1 millions (11,2 - 20,2 ; IC 95%) soit un taux de 195 décès pour 100 000 habitants (145 - 262 ; IC 95%).

Si nous considérons le taux de sévérité et de mortalité dans la population générale, 81 % des personnes infectées développent une infection non sévère, 14% développent une forme sévère de la maladie et 5 % atteignent une forme critique (avec insuffisance respiratoire aigüe, choc, ou défaillance multiviscérale)²¹. Le taux de mortalité est estimé à 2,3%²¹. Si nous considérons le taux de mortalité uniquement chez les patients hospitalisés, celui-ci semble être plus élevé. Une étude américaine réalisée en 2020 par Garg et al sur 116.743 patients hospitalisés, a estimé le taux de mortalité à 11,7%²².

1.3 Impact clinique de la COVID-19 sur la population générale

1.3.1 Facteurs de risque de sévérité de la maladie

Plusieurs facteurs de risque de sévérité de l'infection ont été identifiés : l'âge élevé, certaines comorbidités telles que les pathologies respiratoires, rénales, hépatiques chroniques, les affections cardiovasculaires, les cancers, le diabète, l'obésité, l'immunodépression (greffe d'organe solide ou hématologique, utilisation de corticoïdes et/ou immunosuppresseurs, cas d'immunodéficience primaire). Certains facteurs de risque étaient plutôt liés au contexte socio-économique et à certaines

caractéristiques des patients, telles que le sexe masculin, l'éthnie et les personnes socio-économiquement précaires^{21,23-25}.

Les anomalies biologiques associées à une évolution défavorable de la maladie les plus fréquemment retrouvées étaient une lymphopénie, une thrombocytopénie, les épisodes d'insuffisance rénale aigue, une élévation des enzymes hépatiques, du LDH, des marqueurs de l'inflammation, des d-dimères, de la troponine, du TP et de la CPK^{23,26-28}

1.3.2 Clinique et complications

La période estimée d'incubation est variable selon les sources: une étude avait estimé la période d'incubation moyenne à 5,2 jours (4,1 - 7, IC 95%)²⁹ et un travail chinois réalisé sur 1099 patients atteints de COVID-19 avait quant à lui retrouvé une période médiane d'incubation de 4 jours (EIQ 2 - 7)³⁰.

Une proportion importante des patients restent asymptomatiques lors d'une infection à COVID-19. Une revue de la littérature s'est intéressée à la prévalence d'infections à SARS-CoV-2 asymptomatiques³¹. Parmi les articles étudiés dans cette revue, 2 grandes études, une anglaise ayant inclus 365.104 patients et une espagnole ayant inclus 61.075 patients, ont mené une enquête sérologique nationale, et ont estimé la prévalence d'infections asymptomatiques respectivement à 32,4% et 33%. Cette revue a également rapporté les données PCR de 14 autres études ayant recueilli les données concernant les symptômes de manière longitudinale après la PCR. Il en est sorti que parmi les patients testés positifs mais ne déclarant aucun symptôme au moment du test, 72,3% d'entre eux étaient restés asymptomatiques par la suite (EIQ 56,7% - 89,7%)³¹.

Par ailleurs, les symptômes développés par les patients atteints de la COVID-19 ne sont pas très spécifiques. Une métaanalyse a montré que les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient la fièvre (91,3 %, [86-97 %], IC 95 %), la toux (67,7 %, [59-76 %], IC 95%), l'asthénie (51,0 % , [34-68 %],

IC 95%) et la dyspnée (30,4 %, [21–40 %], IC 95%)³². Une autre étude a confirmé la faible spécificité des symptômes les plus fréquents observés lors d'une infection à COVID-19: douleurs thoraciques (28%), douleurs abdominales (19%), nausées (32%), vomissements (12%), diarrhées (38%), frissons (52%), myalgies (58%), céphalées (60%), confusion (14%), maux de gorge (31%), congestion nasale (38%), anosmie (49%), agueusie (50%)³³.

L'évolution de la maladie peut également être émaillée de diverses complications. Parmi celles les plus fréquemment rapportées dans l'étude de Wang et al.³⁴ portant sur des patients hospitalisés en USI, les auteurs notaient la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) (19,6%), d'une arythmie cardiaque (16,7%), d'un choc (8,7%), d'une insuffisance cardiaque aigüe (7,2%), et d'une insuffisance rénale aigüe (3,6%).

Le risque de complication thrombotique est également majeur. Une étude réalisée sur 150 patients atteints de COVID-19 a mis en évidence une importante prévalence d'événements thrombotiques, essentiellement des embolies pulmonaires (16,7%), malgré une anticoagulation préventive ou curative³⁵. De plus, 77 patients atteints de SDRA secondaire à la COVID-19 ont été appariés à 145 patients atteints de SDRA ne compliquant pas une infection à COVID. Le nombre de complication thrombotique était plus élevé en cas de SDRA lié à la COVID-19 (n = 9 soit 11,7%) par rapport au SDRA secondaire à une autre cause (n = 7 soit 4,8%) (OR 2,6, [1,1 - 6,1], p = 0,035)³⁵. Plusieurs complications thrombotiques artérielles ont également été décrites, notamment au niveau cérébrale et des extrémités³⁶.

Sur le plan neurologique plusieurs complications ont été rapportées. Nous pouvons citer l'étude de Liotta et al³⁷ qui a évalué la survenue de manifestations neurologiques chez 509 patients infectés par la COVID-19. Les plus fréquentes étaient les myalgies (n = 228, 44,8 %), les céphalées (n = 192, 37,7 %), l'encéphalopathie (n = 162, 31,8 %), les vertiges (n = 151, 29,7 %), la dysgueusie (n = 81, 15,9 %) et l'anosmie (n = 58, 11,4 %). D'autres atteintes neurologiques étaient moins fréquentes, parmi

lesquelles la survenue d'AVC ischémiques et hémorragiques, des troubles du mouvement, des déficits moteurs et sensitifs focaux, une ataxie et des convulsions (0,2 – 1,4%).

Une infection à COVID-19 peut également se compliquer par la survenue d'une surinfection (infection respiratoire par un autre pathogène, après le diagnostic de l'infection à SARS-CoV2) ou d'une co-infection (infection respiratoire par un autre pathogène, synchrone au diagnostic d'infection à SARS-CoV-2) bactérienne, virale ou fongique. Une méta-analyse réalisée par Musuuza et al.³⁸, portant sur 118 articles, retrouvait une prévalence combinée de co-infection de 19% (14 – 25 %, IC 95 %) et une prévalence de surinfection de 24 % (19 – 30 %, IC 95 %). La prévalence selon le type de pathogène a également été étudiée et stratifiée : co-infections virales, 10 % (6 – 14 %, IC 95 %) et surinfections virales, 4 % (0 – 10 %, IC 95 %) ; co-infections bactériennes, 8 % (5 – 11 %, IC 95 %) et surinfections bactériennes, 20 % (13 – 28 %, IC 95 %) ; co-infections fongiques, 4 % (2 – 7 %, IC 95 %) et surinfections fongiques, 8 % (4 – 13 %, IC 95 %). Les germes le plus fréquemment retrouvés lors des co-infections étaient *Klebsiella pneumoniae* (9,9 %), *Streptococcus pneumoniae* (8,2 %), *Staphylococcus aureus* (7,7 %), la grippe influenzae de type A (22,3 %) et B (3,8 %) et le virus respiratoire syncytial (3,8 %) et l'aspergillus (6,7%).

Au total, de nombreuses études se sont intéressées à l'impact clinique de la maladie chez les patients immunocompétents, permettant une accumulation importante de données sur le sujet. En revanche, malgré un recul de 2 ans et une littérature scientifique de plus en plus riche, il persiste des incertitudes concernant l'impact de la maladie chez les patients immunodéprimés, incluant les patients sous immunosuppresseurs après une transplantation solide d'organe (TOS).

1.4 Impact chez les patients immunodéprimés et transplantés d'organe solide

1.4.1 Épidémiologie

L'étude la plus vaste ayant évalué l'incidence de la COVID-19 chez une population de patients TOS est l'étude britannique réalisée par Ravanan et al.³⁹ Elle a inclus 46.789 patients TOS dont 597 (1,3%) ont eu un diagnostic de COVID-19 lors de la première vague de l'épidémie.

Une étude parisienne menée chez 1216 patients transplantés rénal a estimé l'incidence de la COVID-19 à 5% (66 cas).⁴⁰

1.4.2 Facteurs de risques et impact clinique de la pandémie à COVID-19 sur les patients TOS

Les symptômes recensés chez les patients TOS sont en général similaires à ceux de la population immunocompétente avec cependant une plus grande incidence des symptômes digestifs. Dans l'étude Strasbourgeoise de Caillard et al.⁴¹ menée sur une cohorte de patients transplantés rénaux, les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient la fièvre, la toux, la dyspnée, et les diarrhées présentes dans 30% des cas.

Une autre étude dirigée par Raja et al.⁴² a réalisé une revue systématique de 215 articles et une méta-analyse incluant 60 articles. Parmi les symptômes les plus fréquentes, les auteurs rapportaient la fièvre (70,2%, [61,0 % à 79,5 %], IC 95%), la dyspnée (49,1 %, [41,1 % à 57,1 %], IC 95%) la toux (63,8 %, [55,0 %-72,6 %], IC 95%) et les diarrhées (30,4 %, [23,6 %-37,2 %], IC 95%). Les auteurs se sont également intéressés aux modifications de traitements réalisées chez les patients TOS infectés. Les antimétabolites avaient été diminués chez 76,2% des patients (68,4 % à 84,1 %, IC 95%), les inhibiteurs de la calcineurine avaient été diminués chez 38,7% d'entre eux (29,0 % à 48,4 %, IC 95%). En revanche, une diminution des corticoïdes oraux était moins fréquente (1,7%, 0,1 %-3,5 %, IC 95%). Parmi les principaux traitements utilisés lors d'une infection à SARS-CoV-2, l'hydroxychloroquine a été prescrite chez 59,5% des patients TOS (45,0 % à 74,0 %, IC95%), l'azithromycine chez 48% (35,2 % à 62,0 %, IC 95%). De fortes doses de corticoïdes ont été administrées chez 38,5% (27,9 % à 49,8 %, IC 95%) des patients. 28,8% (19,1 % à 38,5 %, IC 95%) ont reçu un traitement par inhibiteur de la protéase et 14 % (9,9 % à 19,9 %, IC 95%) un traitement par anti-IL-6. L'incidence combinée de l'hospitalisation était de 81% (75,2 %-86,7 %, IC 95%), le taux d'admission en USI était estimé à 29,3% (22,6 %-36,1 %, IC 95%),

25,9% des patients ont nécessité une ventilation mécanique. Finalement, le taux de mortalité toute cause confondue identifié à partir de 37 articles était de 18,6% (14,8 %-22,3 %, IC 95%)⁴².

Chez les patients transplantés d'organe solide hospitalisés, le risque de mortalité semble être similaire à celui de la population générale après ajustement pour les comorbidités dans certaines études⁴³⁻⁴⁶. En effet, un travail réalisé en 2020 sur 482 patients TOS (rein, pancréas, foie, cœur, poumon) atteints de COVID-19 et suivis dans 50 centres de transplantation montrait que 78% avaient été hospitalisés, 39% transférés dans une USI et 31% avaient nécessité l'aide d'une ventilation mécanique. La mortalité parmi les patients hospitalisés était estimée à 20,5%. Plusieurs facteurs de risques avaient été identifiés comme indépendamment associés à la mortalité : un âge > 65 ans (aOR 3,0 [1,7 - 5,6], IC 95%, $p < 0,0001$), l'existence d'une insuffisance cardiaque chronique (aOR 3,2 [1,4 - 7] IC 95%, $p = 0,004$), ou d'une pathologie pulmonaire chronique (aOR 2,5 [1,2 - 5,2] IC 95%, $p = 0,018$), l'obésité (aOR 1,9 [1,0 - 3,4] IC 95%, $p = 0,039$), une lymphopénie < 0,5 G/L (aOR 1,9 [1,1 - 3,5] IC 95%, $p = 0,033$) et les anomalies thoraciques à la TDM (aOR 2,9 [1,1 - 7,5] IC 95%, $p = 0,027$). Cette association était d'autant plus forte que le nombre de comorbidités était élevé : 1 vs 0 (aOR 3,0 [1,4 - 6,3] IC 95%, $p = 0,023$), ≥ 2 vs 0 (aOR 11,0 [5,0 - 24],0 IC 95%, $p < 0,0001$). En revanche, la mortalité n'était pas associée à l'intensité de l'immunosuppression⁴⁴.

Une autre étude a comparé 45 patients TOS à 2427 patients non TOS admis pour une infection à COVID-19 et a évalué la durée du séjour à l'hôpital et la mortalité des patients hospitalisés.⁴⁶ Un score de gravité de l'infection à COVID-19 sur une échelle à 8 points (établie par l'OMS) a été utilisé. L'échelle de score était la suivante, 1 : patient ambulatoire, aucune limitation de l'activité, 2 : limitation des activités, 3 : hospitalisation, absence d'oxygénothérapie, 4 : oxygénothérapie au masque ou lunettes, 5 : oxygénothérapie à haut débit ou ventilation non invasive, 6 : intubation, 7 : intubation et réanimation avancée (support vasopresseur, ECMO, dialyse), 8 : décès. Le score était plus faible chez les patients TOS que chez les non-TOS (médiane respectivement à 3 et à 4 ; $p = 0,042$). Le statut TOS était même associé à une baisse plus rapide du score de gravité (OR 0,81, 0,76 – 0,86, $p < 0,001$) après

ajustement au score de gravité à l'admission. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative concernant la mortalité entre patients TOS et non-TOS (respectivement 4,4 et 11,1%, $p = 0,23$), ni sur la durée médiane de séjour qui était respectivement de 7,0 (3,8, 9,3) et 5,3 (2,6, 10,6) jours ($p = 0,26$).

Au contraire, l'étude d'Hadi et al.⁴³ a montré après appariement, un risque accru de mortalité chez les patient TOS, secondaire à la présence plus fréquente de comorbidités. Il s'agissait d'une étude multicentrique ayant recruté un total de 233 354 patients atteints de COVID-19 dont 2307 TOS (rein 75,4 %, foie 18,1 %, cardiaque 11,36 %, pulmonaire 7,8 %). Le critère de jugement principale était un critère composite : décès ou ventilation mécanique à J30 et J60 de l'infection à COVID-19. Les patients TOS étaient plus susceptibles d'avoir une HTA, un diabète, une dépendance à la nicotine, une insuffisance cardiaque, une cardiopathie ischémique. Un appariement par scores de propension a été effectué, avec une correspondance (1:1) pour l'âge, le sexe, l'ethnie, l'IMC et la présence d'un diabète, d'une HTA, d'une insuffisance cardiaque, d'une cardiopathie ischémique, ou d'une pathologie respiratoire chronique. Le taux de mortalité à J30 avant appariement était plus élevé dans la cohorte TOS (4,77% vs 1,94%, RR 2,47 [2,05 - 2,96] IC 95%). Après appariement, aucune différence significative n'était retrouvée entre les patients TOS et non TOS pour le taux de mortalité à J30 (RR 0,99 [0,77 - 1,28] IC 95%) et à J60 (RR 1,05 [0,83 - 1,32] IC 95%) ou la poursuite d'une ventilation mécanique à J30 (RR 1,04 [0,86 - 1,26] IC 95%) et J60 (RR 1,03 [0,86 - 1,24] IC 95%).

Il semblerait que la gravité de l'infection chez les patients TOS ait été moins importante avec le variant Omicron par rapport aux variants précédents⁴⁷.

1.4.3 Etudes portant sur des patients transplantés pulmonaires

Une étude française, rétrospective, multicentrique, réalisée au début de l'année 2020 par *Messika et al.*⁴⁸ a étudié le cas de 35 patients transplantés pulmonaires (TP) atteints de COVID-19, avec comme critère de jugement principal la survenue du décès lors du suivi. Le délai médian depuis la transplantation était de 38,2 mois (6,6 - 78,3). La survie globale était de 85,7% après un suivi médian

de 50 jours (41,0–56,5). 71,4% des patients (n = 25) ont nécessité une hospitalisation, et 13 (37,1 %) patients au total ont été admis à l'USI. 14,3% (n = 5) sont décédés (défaillance multiviscérale et SDRA chez 4 d'entre eux et 1 patient non admis en USI car en limitation thérapeutique). Parmi les 13 patient admis en réanimation, 5 ont été traités par oxygénothérapie hyperbare, 7 (53,8%) ont nécessité une ventilation invasive (complicé d'un décès pour 3 d'entre eux), et 1 patient a été mis sous ECMO. 4 patients ont par ailleurs nécessité un support vasopresseur et 5 ont bénéficié d'une épuration extra-rénale. Parmi les autres complications, les auteurs rapportaient 4 évènements thrombotiques, 12 surinfections pulmonaire et 2 bactériémies. L'intensification du traitement immunosuppresseur les semaines précédant l'infection n'était pas associée à un mauvais pronostic. Le principal facteur de risque de décès identifié était l'obésité. Concernant la gestion des immunosuppresseurs (IS), les antimétabolites ont été arrêté chez 13 (37,1%) patients. 7 patients ont bénéficié d'une majoration de la dose des corticoïdes. 9 (25,7%) patients ont été traité par hydroxychloroquine, 17 (48,6%) ont eu de l'azithromycine, et 4 patients ont reçu un traitement antiviral (2 par remdesivir et 2 par lopinavir-ritonavir). Aucune analyse spécifique sur ces traitements et leur efficacité n'a été réalisée.

Une étude Espagnole, multicentrique et rétrospective portant sur 44 patients TP atteints de COVID-19 avec un délai médian post-TP de 4 ans, a rapporté que tous les patients sauf un ont été hospitalisés. 30% ont été admis en USI, 39% sont décédés, et 45% étaient sortis de l'hôpital à la fin du suivi. Les patients décédés avaient un état respiratoire plus précaire, une radiographie pulmonaire plus sévère à l'admission, et présentaient des taux plus élevés de D-dimères, IL-6 et de LDH⁴⁹. Concernant le traitement médical, 88,6% des patient ont été traités par azithromycine, 93% par hydroxychloroquine sans évènement indésirable notable, 31,8% par lopinavir-ritonavir avec pour effet un surdosage du tacrolimus chez 71,4% d'entre eux, et 19 patients (43,2%) ayant présenté une insuffisance respiratoire aigüe (IRA) ont reçu du Tocilizumab (anti-IL-6)⁴⁹.

Une étude Américaine unicentrique portant sur 32 patients TP infectés, avec un délai médian post-TP de 5,6 ans, a observé un taux d'hospitalisation élevé et estimé à 84%. 34% des patients avaient dû être admis dans une USI, et le taux de mortalité global était de 34 %. Toutefois, ce dernier était estimé à 40

% en ne considérant que les patients hospitalisés, et de 100 % pour les patients intubés. Parmi les complications : 63 % des patients ont présenté une IRA, 47 % des co-infections, 31 % un choc, 31% ont nécessité l'utilisation d'une ventilation mécanique, et le taux de patient avec un SDRA était de 25%. 25% ont développé une complication neurologique et 22% ont présenté des troubles du rythme cardiaque⁵⁰. L'hydroxychloroquine (75%) et l'azithromycine (75%) étaient les 2 traitements ayant été les plus utilisés. Une majoration de la posologie des corticoïdes a été réalisée chez 44% des patients. Enfin, le Tocilizumab, le Remdesivir et les perfusions de plasma des convalescent ont été utilisés chez respectivement 19, 9 et 6% des patients. Par ailleurs, 85% ont été traités par une antibiothérapie au cours de l'hospitalisation, et 88% ont eu une diminution des doses des antimétabolites. Une analyse de différents paramètres incluant les immunosuppresseurs a été réalisée en fonction de la sévérité de l'infection (légère, modérée, sévère). Aucune différence n'a été mise en évidence concernant les traitements immunosuppresseurs ou l'azithromycine selon la sévérité de la maladie. Aucune analyse concernant l'efficacité des autres traitements n'a été spécifiquement réalisée.⁵⁰

Une étude Belge unicentrique réalisée en 2020 par Verleden et al.⁵¹ a également décrit l'évolution de 10 patients TP infectés par la COVID-19 entre le 18 mars et le 24 mai 2020, dont le délai médian post-TP était de 26 mois. Le taux d'hospitalisation rapporté était également élevé et concernait 8 patients (80%), dont 1 a été transféré en USI (10%), intubé et ventilé, et traité par hydroxychloroquine, azithromycine, puis par tocilizumab, en association à une antibiothérapie par méropénème et une anticoagulation. Il est décédé au bout de 2 semaines en raison d'une défaillance multiviscérale. Les 9 autres patients se sont rétablis (90%). Les antimétabolites avaient été suspendus chez tous les patients, tandis les traitements anti-calcineurine et les corticoïdes avaient été poursuivis à la même dose.

Une autre étude a décrit le cas de 8 patients TP, avec une infection à COVID-19 diagnostiquée entre le 26 mars et le 30 avril 2020. Le délai post-TP était de 10 ans. Tous les patients ont été hospitalisés, 3 (37,5%) ont été transférés en USI. 2 patients (25%) sont décédés, et tous deux sont décédés dans les 2 semaines suivant la greffe pulmonaire et avaient nécessité une ventilation mécanique. Six patients (75%) ont été traités par bolus de corticoïdes (≥ 125 mg/j) pendant 3 jours, tous ont bénéficié d'une

antibiothérapie probabiliste, 2 patients ont été inclus dans une étude en aveugle évaluant l'efficacité du remdesivir, 2 patients ont été traités par tocilizumab, et un patient a reçu une association d'anakinra (antagoniste des récepteurs IL-1) et de perfusion intraveineuse d'immunoglobulines⁵².

Au total, plusieurs études ont été menées spécifiquement sur des patients TP atteints de COVID-19. Le taux d'hospitalisation était important, variant de 71,4 jusqu'à 100 %, avec un taux élevé d'admission en USI pouvant atteindre jusqu'à 34%. Le taux de mortalité était fort et variait entre 10 à 39%⁴⁸⁻⁵². Etant donné que la plupart de ces études a été réalisée à la phase initiale de la pandémie, la prise en charge médicamenteuse spécifique reposait essentiellement sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine associé à l'azithromycine. Ces différentes données confirment l'important impact de la pandémie de COVID-19 sur les patients TP.

1.5 Contexte sanitaire et confinement au cours de l'année 2020 en France

Les premiers cas de COVID-19 en France ont été officiellement recensés le 24 janvier 2020, mais il est possible que le virus circulât plus précocement en France. Une étude sérologique réalisée par Carrat et al⁵³ chez 9144 Français, avait identifié 353 patients avec un sérum contenant des IgG dirigées contre le virus, parmi lesquels 13 ont été prélevés entre le 5 novembre 2019 et le 30 janvier 2020 et dont 5 ont présenté des signes cliniques d'atteintes respiratoire. L'épidémie à COVID-19 a rapidement progressé en France, et le Grand Est faisait partie des régions les plus touchées au début de l'épidémie.

A la mi-mars 2020, l'Europe était devenu l'un des principaux foyers de la pandémie, avec à ce moment-là 7000 décès compatibilisés dans le monde. Devant l'importante progression de la maladie, il a alors été décidé de limiter les déplacements et de favoriser le télétravail. Les établissements scolaires ont été fermés à partir du 16 mars, et un confinement concernant l'ensemble du territoire a été mis en place à partir du 17 mars. Les mesures mises en place comprenaient entre autres une limitation des sorties, avec seulement quelques exceptions comprenant les déplacements professionnels, la réalisation des courses du quotidien, les déplacements pour raisons de santé ou pour un motif familial

impérieux, pour une convocation judiciaire, administrative ou pour une participation à des missions d'intérêt général sur demande de l'autorité administrative. La réalisation d'une activité physique individuelle était autorisée mais restreinte à un périmètre de 1 kilomètre autour du domicile et pour une durée d'une heure.

Une attestation dérogatoire de déplacement pouvait alors être demandée par les forces de l'ordre, en l'absence de laquelle, une amende pouvait être imposée. Les mesures de restriction comprenaient également la fermeture des commerces dis non essentiels ainsi que des lieux de loisirs et de sociabilité. Ce premier confinement prit fin le 11 mai 2020.

A l'automne 2020, en raison d'une nouvelle progression de la pandémie, un deuxième confinement a été mis en place à partir du 30 octobre 2020, et s'est terminé le 15 décembre 2020. Bien que moins strict que le premier confinement, il comportait néanmoins de nombreuses similarités :

- Limitation des déplacements hors du domicile, mais cette fois-ci dans un rayon de 10 kms,
- Impossibilité de voyager en dehors de la région de domicile,
- Fermeture des lieux de restauration, des commerces non essentiels et de loisir,
- Respect des mesures barrières et promotion du télétravail.

Il existait cependant des différences entre les deux confinements, notamment la possibilité de réaliser des visites en EHPAD et en maisons de retraite, de se marier, d'accéder aux plages, parcs/jardins sans restriction. Les services publics étaient également restés ouverts et les transports en commun avaient conservé un fonctionnement normal.

1.6 Impact psychologique et social de la Covid-19 et des mesures de confinement

Au-delà de l'impact physique de l'épidémie de COVID-19, l'impact psychologique a également été important, en partie lié aux mesures de confinement mises en place au cours de la pandémie. Une revue de la littérature s'est intéressée à l'impact de cet isolement social sur la santé des personnes âgées et notamment aux conséquences sur la santé mentale. Les principaux résultats, basés sur 8

études retrouvaient une majoration de plusieurs indices, tels que l'anxiété (de 8,3 à 49,7%), la dépression (de 14,6 % à 47,2 %) et le manque de sommeil (de 18,2 % à 36,4 %) ⁵⁴.

L'impact psychologique induit par la pandémie a pu avoir une conséquence sur l'adhésion aux mesures protectives comme l'a souligné une étude réalisée par Harper et al ⁵⁵. Dans cette étude internationale multicentrique, 324 patients ont été recrutés afin d'étudier leur comportement vis-à-vis du respect des mesures de protection sanitaire. Différents questionnaires ont été mis en place afin d'étudier les paramètres suivants : données démographiques, peur liée au virus quantifiée à l'aide d'une échelle issue d'une étude précédente (*Fear of coronavirus-19 scale*) ⁵⁶, modifications du comportement vis-à-vis des mesures de protection comparé à la période précédant le confinement (lavage des mains, déplacements, télétravail, stockage de nourriture et de médicaments, soins aux enfants et aux personnes âgées et distanciation sociale), fondements moraux, convictions politiques, et perception du risque d'être infecté par la COVID-19. Le seul prédicteur de modification du comportement en faveur d'un meilleur respect des mesures de protection sanitaire était la peur liée au virus ($p < 0,001$). Un score de peur plus élevé était corrélé à un niveau d'anxiété et de dépression plus importants, ainsi qu'au risque perçu d'être infecté par la COVID-19. Cette étude mettait en avant le rôle joué par les facteurs émotionnels sur l'adhésion aux mesures de protection.

Une étude transversale, réalisée auprès de 2013 patients a cherché à évaluer les facteurs facilitant ou limitant l'adhésion aux mesures de distanciation sociale, via une plateforme en ligne. La plupart des patients inclus étaient des femmes (84%), 71% ayant obtenu au moins un baccalauréat et 31% présentant au moins une comorbidité les rendant vulnérables à la COVID-19. Les principaux facteurs facilitant le respect de la distanciation sociale étaient la volonté de se protéger contre le virus (84%) et d'éviter la transmission aux autres (83%). Quant aux principaux obstacles, il y avait le manque de confiance envers les messages transmis par les autorités gouvernementales (13%) et le stress engendré par l'isolement et la sensation de solitude (13%) ⁵⁷.

Ces deux études ont été menées dans la population général et ne concernaient donc pas l'impact social de la pandémie et le taux d'adhésion aux mesures préventives chez les patients TOS. Les patient TP sont en général déjà sensibilisés à l'importance du respect des mesures d'hygiène, cela avant même le début de la pandémie. Ces mesures incluent le lavage régulier des mains, le port d'un masque de protection en milieu hospitalier, le fait d'être attentif à la survenue de symptômes inhabituels pouvant nécessiter de contacter le service de pneumologie où ils sont habituellement suivis.

Au début de la pandémie, une lettre avait été envoyée par le service de pneumologie de Strasbourg aux patients TP, leur proposant des conseils spécifiques en plus des recommandations françaises, tels que : éviter les espaces publics et les personnes symptomatiques, limiter les déplacements non nécessaires, demander un arrêt de travail en cas d'impossibilité de travailler à domicile, et essayer de vivre dans un lieu différent en cas de présence de symptômes de type COVID-19 chez l'un des membres de la famille. Le port du masque de protection lors des sorties à l'extérieur n'était pas requis sauf lors de venues dans un établissement de soin.

Une étude Strasbourgeoise s'est intéressée à l'impact clinique et social de la pandémie de COVID-19 sur la cohorte de patients TP suivis dans le service de pneumologie aux Hôpitaux universitaires de Strasbourg, lors du premier confinement en France au mois de mars 2020⁵⁸. Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique. Les données recueillies auprès de 322 patients TP montraient que la majorité d'entre eux avaient suivi les mesures de protection sanitaire. Sur 19 patients testés pour la COVID-19 durant cette période, seulement 4 avaient été diagnostiqués positifs, avec une évolution clinique favorable pour chacun. Dans le cadre de cette étude, un score spécifique avait été élaboré afin de quantifier les contacts sociaux de chaque patients et le risque de contagion infectieuse associé. Le score contact était significativement plus élevé chez les patients symptomatiques, chez ceux ayant eu des consultations médicales non prévues, et chez ceux ayant reçu des traitements anti-infectieux additionnels. Cette étude avait montré que les patients TP suivis à Strasbourg avaient adopté un mode de vie prudent, leur permettant de limiter le nombre de cas d'infection à la COVID-19 à ce moment de la pandémie.

Nous avons dès lors souhaité évaluer l'impact de l'épidémie de COVID-19 et l'évolution du niveau d'adhésion aux mesures de protection sanitaire des patients TP de la cohorte Strasbourgeoise lors de la période de déconfinement et lors du deuxième confinement mis en place en France.

1.7 Hypothèse

Avec cette étude, nous avons émis l'hypothèse que le mode de vie et le respect des mesures de confinement des patients TP suivis au CHU de Strasbourg a peu changé au cours des périodes successives de confinement et de déconfinement survenues en France au cours de l'année 2020.

1.8 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le nombre total de cas de COVID-19 positifs parmi les patients TP au cours de 3 périodes distinctes : le premier confinement (T1) mis en place entre le 17 mars et le 10 mai 2020, le déconfinement (T2) entre le 11 mai et le 29 octobre 2020 et le deuxième confinement (T3) entre le 30 octobre et le 15 décembre 2020.

Les objectifs secondaires étaient de :

1. Evaluer l'évolution de l'adhésion aux gestes de protection, le mode de vie et le comportement des patients transplantés pulmonaires au cours des 3 périodes étudiées,
2. Evaluer l'évolution du score de risque « contact » au cours des trois périodes d'intérêt pour déterminer son intérêt potentiel pour prédire la survenue d'infections respiratoires,
3. Evaluer la réponse sérologique anti-SARS-CoV 2 des patients greffés pulmonaires infectés par le Covid-19,
4. Comparer les résultats de la cohorte de patients TP à ceux d'une cohorte de patients atteints d'une maladie pulmonaire rare (MR) (hypertension pulmonaire et/ou de pneumopathie interstitielle diffuse) suivis aux hôpitaux universitaires de Strasbourg.

II. Méthode

2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle, rétrospective, non randomisée, non contrôlée, réalisée au sein des Hôpitaux universitaires de Strasbourg en France. Elle concerne une cohorte de patients TP et une deuxième cohorte de patients atteints de maladies pulmonaires rare, suivis dans notre centre. La période étudiée allait de mars à décembre 2020.

2.2 Patients inclus

Les critères d'inclusion pour les patients de la cohorte TP étaient :

- Les patients TP avant mars 2020, suivis au Nouvel Hôpital Civil de Strasbourg,
- Agés de plus de 18 ans (à l'exception d'une patiente mineure eu moment de l'inclusion, pour laquelle un consentement a été recueilli auprès d'elle et de son tuteur).

Les critères d'exclusion étaient :

- Les patients TP n'ayant pas répondu au questionnaire de l'une des 3 périodes étudiées ou si un ou des questionnaires étaient manquant,
- La survenue d'un décès au cours de l'étude,
- Les patients TP ayant subi une complication médicale compromettant leur participation à l'étude.

Nous avons également inclus une 2^{ème} cohorte de patients atteints de maladies rares pulmonaires.

Les critères d'inclusion étaient :

- Un âge \geq 18 ans,
- Une atteinte d'hypertension pulmonaire (HTP) du groupe 1, 3, 4 ou 5 et/ou la présence d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) chronique, quelle que soit la cause.

Les critères d'exclusion étaient similaires à ceux du groupe TP.

La structure et la chronologie de l'étude sont résumés dans la **figure 2**.

2.3 Méthode de collection des données

De manière similaire à l'étude réalisée par Renaud-Picard et al.⁵⁸, nous avons utilisé un questionnaire dans le but de standardiser le recueil de données, qui était distribué aux patients lors des rendez-vous de suivi médical à Strasbourg. Le recueil des données chez les patients TP concernant le premier confinement avait déjà fait l'objet d'une première publication⁵⁸. Des questionnaires ont ensuite été distribués lors de la période de déconfinement (les questions concernaient alors la période allant du 11 mai au 29 octobre 2020 inclus) et lors du 2^e confinement (concernant la période du 30 octobre au 15 décembre 2020).

Les données cliniques ont également été recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés (à l'aide du logiciel DxCare) et du serveur de résultats de laboratoire.

Les données collectées auprès des patients TP étaient les suivantes :

- Les informations concernant le mode de vie du patient (état matrimoniale, nombre de personnes vivant au foyer, nombre d'enfants, type de foyer, milieu de vie et statut professionnel)
- Les données relatives à la transplantation pulmonaire :
 - o Le temps écoulé depuis la transplantation,
 - o La pathologie pulmonaire initiale ayant conduit à la transplantation pulmonaire (BPCO, déficit en α -1antitrypsine, pneumopathie interstitielle, mucoviscidose...).
 - o Le type de transplantation (uni ou bi-pulmonaire, cardio-pulmonaire, hépato-pulmonaire, TP associée à une greffe d'îlots de cellules de Langerhans),
 - o Le nombre de transplantation pulmonaire.
- Les comorbidités/facteurs de risques associés pouvant influencer sur le développement et l'évolution d'une infection à COVID-19 (HTA, insuffisance cardiaque chronique, diabète, obésité, antécédents

d'AVC et d'infarctus du myocarde, insuffisance rénale chronique, syndrome d'apnées obstructives du sommeil, atteinte hépatique chronique, auto-immunité, cancer actif, tabagisme).

- Les traitements pouvant influencer sur le développement d'une infection à COVID-19 (corticoïdes et immunosuppresseurs notamment)
- La présence des symptômes évoquant une infection à COVID-19 : fièvre >38°C, asthénie, anorexie, amaigrissement, dyspnée, toux, expectorations, douleurs thoraciques, diarrhées, nausées et vomissements, anosmie, agueusie, obstruction nasale, rhinorrhée, maux de gorge, céphalées, arthromyalgie.
- Tout rendez-vous médical non prévu (ambulatoire ou en hospitalisation), ayant éventuellement entraîné la prescription d'un traitement anti-infectieux.
- La réalisation d'un test de dépistage par PCR spécifique à la COVID-19 ainsi que le résultat, la réalisation d'une TDM thoracique et la présence éventuelle d'opacités compatibles avec une pneumopathie à COVID-19, la nécessité éventuelle d'une prise en charge spécifique, voire d'une hospitalisation et l'évolution clinique en cas d'infection à COVID-19.
- La présence de symptômes évocateurs de COVID-19 dans la famille ou l'entourage du patient avec la nécessité éventuelle de réaliser des soins médicaux spécifiques, et si cela avait pu occasionner un changement dans les habitudes de vie du patient.
- Le respect des mesures de protection contre la COVID-19 : respect du confinement et des gestes barrières, port de masques, augmentation de la fréquence des lavages de mains.
- Poursuite des activités hors du domicile : réalisation des courses par le patient et/ou poursuite d'une activité professionnelle.

Les données issues de la cohorte de patients atteints de maladies pulmonaires rares concernaient principalement la première période de confinement (T1) et une partie de la période de déconfinement (selon de la date d'inclusion de chaque patient). La période étudiée chez les patients atteints de MR s'étend de mars à septembre 2022.

Les données recueillies sont les mêmes que celles collectées auprès des patients TP. La seule différence par rapport aux données collectées chez les patients TP concerne 3 questions spécifiques à la période de déconfinement : la sortie du domicile, le port du masque et le port des gants.

2.4 Score contact

Afin de quantifier le niveau de contact social des patients pendant les différentes périodes d'intérêt (T1, T2, T3) et d'estimer le risque de contagion, nous avons utilisé le score de contact développé dans la précédente étude réalisée dans le service⁵⁸ (**tableau 1**).

Ce score utilise des données collectées à l'aide des questionnaires distribués aux patients :

- Le type de contact : avec la famille vivant au domicile du patient ou n'habitant pas sous le même toit, amis, commerçants, collègues (de travail ou pas), personnel soignant (à l'hôpital ou à domicile).
- Le caractère répété ou non de chaque contact
- La fréquence du contact (< 1 semaine, 1-3/semaine, >3/semaine)
- La durée du contact (<15 min, 15-60 min, > 60 min)

Le risque attribué pour chaque critère a été classé comme « faible », « faible-intermédiaire », « intermédiaire-élevé » ou « élevé ». Pour les contacts répétitifs, le risque induit était considéré comme « non important » pour les contacts non médicaux (membres de la famille, amis ou les commerçants) et considéré comme « important » en cas de contact avec le personnel soignant ou avec toute personne diagnostiquée positive pour la COVID-19.

Nous avons noté chaque contact du patient avec une tierce personne au cours des 3 périodes d'intérêt (T1, T2 et T3). Le score pour chaque contact était compris entre 8 et 26. Les scores de chaque contact étaient ensuite additionnés, permettant ainsi d'obtenir un score contact total, pour chaque période étudiée.

2.5 Diagnostic de la COVID-19

Le diagnostic de COVID-19 était réalisé par écouvillonnage nasopharyngé utilisant une réaction en chaîne par polymérase de transcription inverse (RT-PCR) spécifique pour le SARS-CoV-2 et/ou en cas de tableau clinique compatible, et/ou en cas de présence d'opacités caractéristiques de pneumopathie à SARS-CoV-2 à la TDM thoracique.

L'étude prévoyait aussi un suivi sérologique associant deux tests distincts :

- Un test rapide par immunochromatographie : COVID-19 BSS IgG/IgM (Biosynex) recherchant les IgM et les IgG (deux bandes distinctes) dirigées contre la région RBD de la protéine spike. Le test était considéré comme positif si une ou plusieurs bandes étaient visibles.
- Un test CMIA (chemiluminescence microparticle immunoassay) : Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG (Abbott Diagnostics) recherchant les IgG anti-nucléocapside. Le test était considéré comme négatif si le prélèvement était $< 0,5$, douteux si $\geq 0,5$ et $< 1,4$, positif si $\geq 1,4$.

Certains échantillons ont également été analysés en SARS-CoV-2 IgG Architect Quant II en cas de nécessité d'une confirmation (désormais la technique de référence, employée en routine par le laboratoire de Virologie des Hôpitaux universitaires de Strasbourg). Il s'agit d'une technique quantitative par CMIA dosant les IgG anti-RBD (en UA/mL, avec conversion possible des concentrations d'anticorps en unités standard = BAU/mL) dont les résultats sont bien corrélés au pouvoir neutralisant des anticorps. Le test est considéré comme négatif si < 45 UA/mL, douteux si ≥ 45 et < 50 UA/mL, et positif si ≥ 50 UA/mL.

2.6 Analyses statistiques

Les variables continues sont présentées sous forme de moyenne \pm écart type (SD) ou de médiane avec écart interquartile selon la distribution des valeurs, déterminée à l'aide du test Kolmogorov-Smirnov. Les variables catégorielles sont présentées sous forme de nombre et de

pourcentage, et l'évaluation statistique des différences entre les groupes a été faite à l'aide du test du χ^2 ou du test exact de Fisher. Pour les comparaisons des variables non catégorielles entre deux groupes, un test de Mann-Whitney a été utilisé. L'analyse de la variance a été réalisée à l'aide d'un test ANOVA. La signification statistique était définie par une valeur p bilatérale inférieure ou égale à 0,05. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel Graphpad Prism version 9 pour Windows (GraphPad, La Jolla, USA).

III. Résultats

3.1 Population étudiée

En 2020, 353 patient transplantés pulmonaires étaient suivis dans le centre de compétence de greffe pulmonaire au CHU de Strasbourg au moment de l'inclusion, et potentiellement éligibles pour notre étude. Tous ont été inclus dans l'étude. Parmi les 353 patients inclus, 70 ont été exclus : 64 n'avaient pas répondu au questionnaire soumis au cours d'une des 3 périodes étudiées, 2 questionnaires ont été perdus, 3 patients sont décédés durant l'étude, et un patient a présenté un AVC compliqué de séquelles mnésiques, compromettant sa participation à l'étude. Au total, les données de 283 patients ont été exploitées pour cette étude (**Figure 3**).

Parallèlement, nous avons également constitué une 2^e cohorte parallèle, de patients atteints de maladies pulmonaires rares (hypertension pulmonaire et/ou pneumopathie interstitielle diffuse) et suivis dans le centre de compétence des maladies rares à Strasbourg. Le recrutement s'est fait sur la base du volontariat lors des rendez-vous de suivi auprès de leur pneumologue référent. 57 patients ont été inclus entre le 9 juin et le 22 septembre 2020. Aucun patient n'a présenté de critères d'exclusion.

3.2 Caractéristiques générales

3.2.1 Patients transplantés pulmonaires

Les principales caractéristiques des patients des deux groupes (TP et maladies pulmonaires rares) sont résumées dans le **tableau 2**.

La médiane de suivi des patients TP au moment de l'inclusion depuis la greffe pulmonaire était de 6.3 ans. Les maladies respiratoires à l'origine de l'indication de TP ont été organisées en 4 groupes : 49.5% patients étaient dans le groupe 1 (BPCO et emphysème sur déficit en α -1-antitrypsine), 15.9% dans le groupe 2 (pneumopathies interstitielles), 15.9% des patients étaient dans le groupe 3 (mucoviscidose), et 18.7% étaient dans le groupe 4 (autres causes).

La majorité des patients TP avait bénéficié d'une greffe bipulmonaire (88.3%), 5.7% ont reçu une greffe unipulmonaire, 4.6% une greffe cardio-pulmonaire, 0.7% une greffe hépato-pulmonaire et 0.7% ont bénéficié d'une greffe d'îlots de cellules de Langerhans associée à la transplantation pulmonaire.

Deux patients (0.7%) étaient transplantés depuis moins de 1 an. Huit patients (2.8%) ont bénéficié d'une deuxième transplantation pulmonaire, le principal motif étant une dysfonction chronique du greffon pulmonaire. Parmi nos patients TP inclus, 44 (15,5%) avaient un antécédent de rejet aigu traité.

3.2.2 Patients du groupe « maladie rare »

Parmi les patients du groupe « maladie rare », 53 (93%) étaient suivis pour une pneumopathie interstitielle diffuse et 4 (7%) pour une hypertension pulmonaire. Parmi les types de pneumopathie interstitielles diffuse, 18 (31.6%) étaient suivis pour une sarcoïdose avec atteinte thoracique, 14 (24,5%) pour une fibrose pulmonaire idiopathique, 7 (12,3%) pour une PID associée à une connectivite (2 avec polyarthrite rhumatoïde, 2 avec sclérodermie, 2 avec syndrome des anti-synthétases et 1 avec syndrome de Gougerot-Sjögren), 3 pour pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) idiopathique, 3 pour une maladie kystique pulmonaire (2 pour lymphangioléiomyomatose et 1 pour histiocytose de Langerhans), 2 pour une PID d'origine iatrogène (secondaire à un traitement par Bléomycine et Méthotrexate). Parmi les autres causes de PID, nous avons retrouvé : pneumopathie

d'hypersensibilité, origine professionnelle, pneumopathie éosinophilique, amylose pulmonaire et pneumopathie organisée.

Concernant les 4 patients atteints d'HTP, toutes étaient du groupe 1 dont 3 étaient idiopathiques et 1 était associée à une sclérodermie.

3.2.3 Comparaison des paramètres communs entre les deux groupes de patients

Nous avons comparé les paramètres communs entre la cohorte de patients TP et celle de patients atteints de maladie pulmonaire rare (**figure 4**). Nous n'avons pas observé de différence significative concernant l'âge ($p = 0,14$) ou le sexe ratio (55,8% d'hommes dans le groupe TP vs 68,4% ; $p = 0,10$).

Il y avait quelques différences significatives concernant certains des facteurs de risques étudiés (**figure 5**) : le tabagisme, avec une proportion plus importante de patients sevrés dans la cohorte TP (64,7%) et une proportion plus importante de patient n'ayant jamais fumé (56,1%) dans la cohorte maladies rares ($p = 0,0004$). Il y avait une plus grande fréquence d'HTA (54,8% vs 15,8% ; $p < 0,0001$), d'AVC (9,5% vs 0% ; $p = 0,01$), de diabète (47% vs 17,5% ; $p < 0,0001$) et d'insuffisance rénale chronique (41% vs 8,8% ; $p < 0,0001$) chez les patients du groupe TP. Les patients de la cohorte maladies rares étaient plus souvent atteints par une maladie auto-immune (33,3% vs 1,4% ; $p < 0,0001$), et avaient un IMC significativement plus élevé que les patients TP (26,6 vs 23,9 kg/m² ; $p = 0,0003$). Aucune différence significative n'a été trouvée concernant la proportion de patients avec insuffisance cardiaque chronique ($p = 0,67$), infarctus du myocarde ($p = 0,06$), obésité ($p = 0,56$), syndrome d'apnées obstructives du sommeil ($p = 0,19$), atteinte hépatique chronique ($p = 0,026$), ou un cancer actif ($p > 0,99$).

Nous avons observé que les patients TP étaient plus fréquemment sous traitements immunosuppresseurs notamment pour les anti-calceurines (tacrolimus ou ciclosporine) (95,1% vs 1,8% ; $p < 0,0001$), les antimétabolites (83,7% vs 5,3% ; $p < 0,0001$), les inhibiteurs mTOR (13,4% vs 3,5% ; $p < 0,04$), et les corticoïdes (95,1% vs 29,8%, $p < 0,0001$). Il n'y avait cependant pas de différence

significative concernant la dose moyenne de corticoïdes ($9,9 \pm 4,8$ mg vs $19,1 \pm 16,9$ mg ; $p = 0,11$) et la prise d'azathioprine (9,9% vs 5,3% ; $p = 0,59$) (**figure 6**).

Par ailleurs, 45,2% des greffés étaient traités par azithromycine au long cours (aucun dans le groupe maladies pulmonaires rares), et 15,8% des patients atteints de MR étaient sous AINS ou aspirine (traitements contre-indiqués chez les patients TP).

Il est à noter que 12 patients de la cohorte MR (21,1%) prennent d'autres immunosuppresseurs : 7 (12,3%) recevaient du méthotrexate, 2 (3,5%) avaient bénéficié de perfusion d'anticorps monoclonaux, 2 (3,5%) étaient sous hydroxychloroquine, et 1 (1,8%) avait été traité par cyclophosphamide.

Nous avons également comparé les modes de vie à partir des données rapportées par les patients des deux groupes. Aucune différence significative n'a été observée concernant le statut matrimonial ($p = 0,06$). Dans les deux groupes, une proportion importante des patients étaient mariés (47,7% dans la cohorte TP versus 65% dans la cohorte MR). Seulement 27,2% des TP et 17,5% des patients du groupe MR déclaraient vivre seul à leur domicile ($p = 0,13$).

La proportion de patients habitant dans une maison plutôt qu'un appartement était similaire dans les 2 groupes (65,4% TP et 68,4% MR ; $p = 0,54$). Il y avait cependant une différence significative concernant le milieu de vie : 58% des patients TP rapportaient vivre en milieu rural tandis que 61,4% des patients du groupe MR déclaraient vivre en milieu urbain ($p = 0,008$) (**figure 4**).

La proportion de patients ayant déclaré avoir une activité professionnelle au début de la pandémie ne différait pas significativement entre les deux groupes (20.1% des patient TP versus 24.6% ; $p=0,47$).

3.3 Présence de symptômes infectieux et conséquences

Un des objectifs de cette étude était d'évaluer l'impact de la COVID-19 sur nos 2 cohortes de patients au niveau clinique et social, ainsi que de suivre son évolution chez les patients TP au cours des différentes périodes étudiées.

Nous avons interrogé les patients sur l'apparition éventuelle de symptômes aigus compatibles avec une infection à COVID-19, la réalisation d'examens à visée diagnostique pour la COVID-19 en évaluant

le nombre de cas confirmés, la nécessité de soins médicaux additionnels à leur prise en charge habituelle (consultations médicales et traitements anti-infectieux), et sur d'éventuelles modifications de leur mode de vie le cas échéant.

Chez les patients TP, nous avons étudié l'évolution de ces différentes données au cours des 3 périodes étudiées : premier confinement (T1), déconfinement (T2), puis deuxième confinement (T3). L'ensemble des données récoltées au cours des 3 périodes étudiées et décrites ci-dessous sont résumées dans le **tableau 3**.

Concernant la fréquence des symptômes les plus rapportés par les patients TP, nous avons constaté une diminution significative des rhinorrhées (respectivement 18% vs 15,5% vs 10,6% ; $p = 0,04$), des maux de gorge (8,8% vs 4,6% vs 3,5% ; $p = 0,02$), de la fièvre (7,1% vs 3,5% vs 2,5% ; $p = 0,01$).

En revanche, nous avons observé une augmentation significative des plaintes pour oppression ou douleur thoracique (0,4% vs 4,9% vs 5,3% ; $p=0,001$) (**figure 7A**).

Il n'y avait pas de différence de fréquence pour les autres symptômes étudiés entre T1, T2 et T3 : dyspnée ($p = 0,36$), toux ($p = 0,31$), expectorations ($p = 0,24$), diarrhées ($p = 0,62$), nausées et vomissements ($p = 0,10$), céphalées ($p = 0,78$), obstruction nasale ($p = 0,15$), arthromyalgies ($p = 0,41$), asthénie ($p = 0,05$), amaigrissement ($p = 0,47$), anorexie ($p = 0,08$), agueusie ($p = 0,69$) et anosmie ($p = 0,60$).

De manière intéressante, nous avons constaté une augmentation significative des consultations médicales non planifiées lors du déconfinement (T2) suivi d'une diminution lors du deuxième confinement (23% vs 32,2% vs 17,3% ; $p = 0,0002$). Cette évolution était similaire pour la prescription de traitements anti-infectieux (14,5% vs 18,4% vs 9,2% ; $p = 0,006$) (**figure 7B**).

Il y avait une augmentation significative du nombre de tests réalisés pour la COVID-19 par RT-PCR entre T1 et T3 passant de 18 (6,4%) à 113 (39,9%) ($p < 0,0001$). Cependant, la proportion de tests positifs est restée faible, avec une proportion plus importante lors du premier confinement (11,1% vs 0% vs 3,5% ; $p = 0,04$) (**figure 8A**). Le nombre total de cas de COVID-19 diagnostiqués (incluant les diagnostics

reposant sur la clinique et/ou la radiologie seules) sont également restés faibles : 4 cas rapportés (1,4%) lors des 2 confinements, et aucun lors de la période de déconfinement ($p = 0,13$). Parmi les 4 cas de COVID-19 du premier confinement, 2 ont été diagnostiqués par RT-PCR et 2 ont été considérés comme positifs devant la présence de symptômes et d'images scanographiques compatibles. Pour les 4 cas COVID-19 du deuxième confinement, le diagnostic a été obtenu par RT-PCR.

Trois patients ont été hospitalisés lors du premier confinement en raison de l'infection, avec une évolution favorable chez 100% d'entre eux. Pour les 4 cas de COVID-19 diagnostiqués lors du 2^e confinement, l'évolution a également été favorable sans nécessité d'hospitalisation.

Les données sérologiques ont été détaillé dans le **tableau 4**. Concernant les données sérologiques quantitatives, sept des huit patients ayant été infecté par le SARS-CoV-2 ont développé une réponse sérologique dans les mois suivants, dans des proportions différentes. Un patient (patient 5) a fait figure d'exception, et n'a développé aucune réponse sérologique dans les suites de son infection, malgré des tests de dépistage (IgG et IgM) positives peu après l'infection.

Pour l'étude de paramètres en lien avec la COVID-19 concernant l'entourage proche du patient, la fréquence de symptômes rapportés (13,4% vs 9,9% vs 4,9% ; $p = 0,002$) et celle de cas positifs diagnostiqués dans l'entourage (13,4% vs 8,8% vs 7,8% ; $p = 0,05$) ont diminué entre T1 et T3. La nécessité d'une prise en charge médicale spécifique pour les cas positifs dans l'entourage a également diminué (6,4% vs 1,8% vs 1,4% ; $p = 0,0009$). Les stratégies d'adaptation et de modification du mode de vie lors de la découverte de cas de COVID-19 dans l'entourage, ont principalement consisté dans le fait de se confiner dans une autre pièce du domicile et de dormir dans des lits séparés, sans différence significative dans la fréquence d'application de ces mesures entre les 3 périodes étudiées (respectivement $p = 0,36$ et $p = 0,47$). Il y a eu cependant plus fréquemment recours à d'autres mesures d'adaptation telles qu'une aération plus importante du domicile (0,4% vs 1,1% vs 2,8% ; $p = 0,03$) (**tableau 3**).

3.4 Mesures de protection adoptées contre la COVID-19 et leur impact

Nous nous sommes intéressés aux mesures adoptées par notre cohorte de patients TP pour se protéger contre la COVID-19 pendant les 3 périodes étudiées (**tableau 3 et figure 8B**).

Nous avons constaté qu'une large majorité des patients TP ont respecté les mesures de confinement avec cependant une baisse significative du nombre de patients limitant leurs sorties du domicile à partir du déconfinement, puis lors du 2e confinement ($p = 0,0005$). Le respect des gestes barrière était maintenu au cours des 3 périodes (98,9% vs 97,2% vs 96,5% ; $p = 0,15$).

Les patients ont rapporté une augmentation de la disponibilité des masques au domicile des patients (82,5% vs 96,5% vs 96,8% ; $p < 0,0001$), associée à une augmentation du port de masque à l'extérieur du domicile, et ce, de manière significative à partir de la période de déconfinement ($p < 0,0001$).

Parallèlement, nous avons remarqué que les patients rapportant une augmentation du lavage des mains diminuaient au cours de notre étude (82,3% vs 76,7% vs 70,3% ; $p = 0,003$). Les moyens les plus utilisés étaient le savon et la solution hydroalcoolique.

L'organisation des activités du quotidien de nos patients TP a également évolué dans le temps. Le nombre de patients réalisant eux-mêmes leurs courses a augmenté de façon significative (32,2% vs 66% vs 67,1% ; $p < 0,0001$). La poursuite de l'activité professionnelle a été plus importante lors du déconfinement et du deuxième confinement (9,5%, 16,3% et 18% ; $p = 0,01$), avec une diminution du nombre de patients ayant bénéficié d'un arrêt de travail lors du deuxième confinement (4,6% vs 7,1% vs 1,4% ; $p = 0,004$) ainsi qu'une diminution des mesures d'adaptation sur le lieu de travail (17,7% vs 17% vs 8,8% ; $p = 0,004$).

Afin de tenter de quantifier les contacts de nos patients au cours de chaque période, nous avons évalué le score contact et sa variation pour chaque patient. Celui-ci variait significativement lors des 3 périodes étudiées ($p < 0,0001$), avec un score médian de 42 (EIQ 34 - 56) lors de T1, 56 (EIQ 40 - 72) lors de T2 et 38 (EIQ 24 - 52) lors de T3 (**figure 9**). Nous avons réalisé des comparaisons répétées entre

chaque période : il y avait une différence significative entre T1 et T2 ($p < 0,0001$), entre T2 et T3 ($p < 0,0001$), et entre T1 et T3 ($p = 0,0002$).

Il faut noter que le calcul du score contact a été réalisé grâce aux données de 239 patients TP. 44 patients TP au total n'avaient pas répondu aux questions nécessaires au calcul du score d'une des trois périodes étudiées, et sont restés injoignables malgré plusieurs tentatives de contact.

3.5 Comparaison des paramètres cliniques et comportementaux entre la cohorte des transplantés pulmonaires et celle de patient atteints de maladies pulmonaires rares

Le questionnaire proposé aux patients du groupe avec MR a permis de recueillir des données sur une période comprenant le premier confinement et une partie du déconfinement. Nous avons d'abord comparé les données recueillies lors de la période de confinement chez les patients TP (T1) et les patients atteints de MR. Puis, nous avons également comparé les mêmes paramètres pour la période de déconfinement recueilli chez les patients TP (T2) et les patients atteints de MR.

3.5.1 Premier confinement (T1)

La comparaison des données recueillies auprès des patients TP lors du premier confinement (T1) et les patients du groupe MR est résumée dans le **tableau 5**.

Certains symptômes étaient plus fréquents chez les patients du groupe MR : l'asthénie (11,3% vs 36,8% ; $p < 0,0001$), l'anorexie (4,2% vs 12,3% ; $p = 0,03$), la dyspnée (8,1% vs 24,6% ; $p = 0,0009$), la toux (8,1% vs 38,6% ; $p < 0,0001$), les expectorations (7,8% vs 24,6% ; $p = 0,0006$), les douleurs thoraciques (0,4% vs 22,8% ; $p < 0,0001$), les diarrhées (14,1% vs 19,3% ; $p = 0,0006$), les maux de gorge (8,8% vs 21,1% ; $p = 0,02$) et les arthromyalgies (8,8% vs 31,6% ; $p < 0,0001$). Aucune différence significative n'a été observée pour les autres symptômes (**figure 10**).

L'impact de l'épidémie était comparable entre les 2 cohortes concernant la prise de rendez-vous médicaux non planifiés (23% vs 22,8% ; $p > 0,99$) et la prescription de traitements anti-infectieux (14,5% vs 7% ; $p = 0,20$).

La proportion de patients ayant réalisé un test de dépistage par RT-PCR lors de T1 était plus importante dans le groupe MR (17,5% vs 6,4% ; $p = 0,01$). Cependant, aucune différence n'a été observée concernant le nombre de cas COVID-19 diagnostiqués (11,5% de frottis positifs chez les patients TP versus 0 ; $p = 0,52$).

Les paramètres concernant l'entourage des patients étaient comparables entre les 2 cohortes, aucune différence n'a été notée pour la survenue de symptômes dans l'entourage (13,4% vs 7% ; $p = 0,27$), le nombre de diagnostic de COVID-19 (13,4% vs 12,3% ; $p > 0,99$), les prises en charge spécifiques (6,4% vs 3,5% ; $p = 0,55$), ou les modifications du mode de vie (1,8% vs 1,8% ; $p > 0,99$).

Nous avons également comparé le respect des mesures de protection contre le SARS-CoV-2 et l'impact sur les activités du quotidien (**figure 11**). Les patients des deux groupes ont appliqué de manière similaire une limitation des sorties lors du premier confinement (98,0% vs 96% ; $p = 0,2$). Il y avait un respect des gestes barrières plus important dans le groupe des patients TP (98,9% vs 93% ; $p = 0,02$). La proportion de masque disponibles à domicile était similaire dans les 2 groupes (82,5% vs 93% ; $p = 0,2$) mais les patients atteints de MR portaient plus fréquemment un masque lors des sorties en dehors du domicile ($p < 0,0001$). Tous les patients ont rapporté une augmentation des lavages de mains (82,3% vs 89,5% ; $p = 0,24$), les produits les plus utilisés étaient le savon et le gel hydroalcoolique ($p = 0,5$).

L'épidémie a également affecté de façon variable le quotidien des patients des 2 cohortes (**figure 11**): les patients atteints de MR ont plus souvent réalisé leurs courses (64,9% vs 32,2% ; $p < 0,0001$), et plus poursuivis leur activité professionnelle (24,6% vs 9,5% ; $p = 0,003$). La fréquence de prescription d'un arrêt de travail était plus importante dans le groupe MR (4,6% vs 17,5% ; $p = 0,002$). Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes concernant d'éventuelles modifications des conditions de travail (17,7% vs 14% ; $p = 0,57$).

Le score contact ne différait pas entre le groupe des patient TP calculé pour la période du premier confinement (T1) et le groupe de patients atteints de MR [42 (34,56) vs 36 (24,56) ; $p = 0,33$] (**figure 12**).

3.5.2 Déconfinement (T2)

Nous avons ensuite comparé les données récoltées chez les patients de la cohorte MR à celles recueillies chez les patients TP lors de la période de déconfinement T2. Les données avec une différence significative entre les deux groupes sont résumées dans le **tableau 6**.

La fréquence de plusieurs symptômes était significativement plus élevée chez les patients du groupe MR : asthénie (36,8% vs 11,7% ; $p < 0,0001$), anorexie (12,3% vs 3,9% ; $p = 0,02$), dyspnée (24,6% vs 7,8% ; $p = 0,0006$), toux (38,6% vs 6,7% ; $p < 0,0001$), expectorations (24,6% vs 5,3% ; $p < 0,0001$), douleurs thoraciques (22,8% vs 4,9% ; $p < 0,0001$), anosmie (5,3% vs 0,7% ; $p = 0,03$), maux de gorge (21,1% vs 4,6% ; $p = 0,0002$), céphalées (22,8% vs 10,6% ; $p = 0,02$) et arthromyalgies (31,6% vs 12% ; $p = 0,0005$).

Il n'y avait pas de différence concernant la prise de rendez-vous médicaux non planifiés (32,2% vs 22,8% ; $p = 0,20$), mais les patient TP ont été significativement plus reçus de traitements anti-infectieux lors du déconfinement (18,4% vs 7% ; $p = 0,03$).

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence concernant les paramètres en lien avec l'infection à COVID-19 durant le déconfinement, notamment sur le nombre de tests réalisés. Aucun cas de COVID-19 n'a été diagnostiqué dans aucun des deux groupes pendant cette période.

Concernant l'adhésion aux mesures de confinement et aux gestes barrières, les patients TP portaient plus souvent un masque à l'extérieur de manière systématique (82,7% vs 61,4% ; $p = 0,002$), mais seuls les patients du groupe MR ont continué de se laver plus fréquemment les mains (89,5% vs 76,7% ; $p =$

0,03). Le nombre de prescription d'arrêt de travail est resté plus élevé dans la cohorte de patients atteints de MR (7,1% vs 17,5% ; $p = 0,02$).

Contrairement à la période du premier confinement (T1), le score contact était significativement plus élevé dans le groupe des patient TP [56 (40,72) vs 36 (24,56) ; $p < 0,0001$] (**figure 13**).

IV. Discussion

4.1 Impact de l'épidémie sur les patients transplantés pulmonaires et adhésion aux mesures de protection sanitaire.

L'impact clinique et social de la pandémie à SARS-CoV-2 chez les sujets immunocompétents est bien documentée et la littérature s'est enrichie depuis le début de la crise sanitaire. Cependant, Il existe peu de données concernant l'aspect clinique et socio-comportemental de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients immunodéprimés. Nous avons donc étudié l'impact clinique de la pandémie de COVID-19, les conséquences sanitaires et sociales chez 283 patients transplantés pulmonaires suivis au sein du centre de compétence de greffe pulmonaire du CHU de Strasbourg, durant l'année 2020. Cette année-là, la France a connu 3 périodes successives que nous avons analysées précédemment : une première période de confinement de mars à mai 2020, suivie d'un déconfinement de mai à octobre 2020, et une deuxième phase de confinement en novembre et décembre 2020.

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer le nombre de patients TP positifs pour la COVID-19 au cours des différentes périodes étudiées. La fréquence de la réalisation des RT-PCR à la recherche d'infection à COVID-19 a augmenté au cours de l'année 2020. Ceci s'expliquait par la difficulté d'obtenir un diagnostic par écouvillon nasopharyngé au début de l'épidémie en raison d'un nombre limité de laboratoires réalisant ce test. La fréquence de réalisation des tests diagnostiques par RT-PCR a augmenté par la suite. Malgré cela, nous avons pu constater que parmi les 283 patients TP inclus, seulement 8 cas de COVID-19 ont été diagnostiqués au cours de l'année 2020, soit 2,8% de la cohorte. 4 patients ont été diagnostiqués lors de chacune des périodes de confinement, aucun lors de la période

de déconfinement. 7 patients avaient développé une réponse sérologique confirmant l'infection à posteriori à l'exception du patient 5 (cf tableau 4). Ce dernier s'est vu diagnostiquer une infection à COVID-19 par PCR en avril 2020, avec des images de crazy paving à la TDM thoracique. L'infection étant avérée, il s'agirait d'une absence de séroconversion. Le patient ne présentait pas de lymphopénie profonde, les lymphocytes étaient à 0,86 G/L au début de l'infection et à 1,2 G/L à la fin de celle-ci. Cependant aucun test qualitatif des lymphocytes n'a été réalisé. L'incidence de la COVID-19 était donc faible dans notre cohorte, ce qui est cohérent avec les études citées précédemment, estimant l'incidence de la COVID-19 variant entre 1,3 à 5% chez les patients transplantés d'organe solide.^{39,40} Une étude allemande, réalisée sur une cohorte de 1046 patients transplantés pulmonaires en 2020, a notamment montré que seulement 31 (3%) d'entre eux avaient été testés positifs pour la COVID-19⁵⁹. Cette incidence était comparable à celle de la population générale en Allemagne. D'après les auteurs il est possible que l'incidence chez les patients TP ait été sous-estimée dans leur étude.

Lors du premier confinement, 3 des 4 patients diagnostiqués pour la COVID-19 ont nécessité une hospitalisation, ce qui n'a pas été le cas des patients hospitalisés lors du 2^{ème} confinement. Il est possible que lors du premier, les patients aient été hospitalisés par excès, et par mesure de précaution, devant le manque de recul concernant l'évolution de la maladie en particulier chez les patients immunodéprimés. En dehors de tout signe de gravité de la maladie, une surveillance simple à domicile a pu être préconisée à nos patients lors du 2^e confinement, sans besoin d'hospitalisation. Tous les patients ont eu une évolution favorable de la maladie.

Une des hypothèses avancées pour expliquer la faible incidence des cas de COVID-19 parmi les patients TP était le rôle potentiellement protecteur de certains immunosuppresseurs, notamment celui des inhibiteurs de calcineurine⁶⁰. Cette hypothèse a été discutée dans certains articles qui supposaient une possible protection contre l'inflammation excessive ou « orage cytokinique » décrit dans la physiopathologie de la COVID-19.⁶¹

Une autre cause pouvant expliquer cette faible incidence est la bonne adhésion des patients TP aux mesures de protection sanitaires. Nous rappelons que nos patients bénéficiaient systématiquement d'une éducation thérapeutique lors du bilan pré-greffe, mais également lors du suivi en post-greffe pulmonaire. Ils sont notamment sensibilisés aux risques accrus d'infection sous immunosuppresseurs, et avaient adopté bien avant l'épidémie à SARS-CoV-2 les gestes de protection sanitaire tels que la distanciation, l'hygiène des mains, le port du masque en milieu hospitalier.

Dans notre étude, la majorité des patients rapportaient une importante limitation des sorties du domicile lors du premier confinement. Malgré le déconfinement, plus de 92% des patients de la cohorte ont maintenu cette limitation, et l'ont poursuivi lors du 2^e confinement.

Le respect des gestes barrières était également très important et était resté stable au cours de l'année 2020. En comparant les habitudes de nos patients durant les 3 périodes étudiées, nous avons observé une augmentation significative du port de masque à l'extérieur, sans doute liée à une plus grande disponibilité de masques au cours du temps. En effet, nous rappelons que le début de l'épidémie de SARS-CoV-2 en France a été marquée par une importante pénurie de masques chirurgicaux et FFP2, générant ainsi une difficulté à s'en procurer. Cette pénurie a été progressivement corrigée au cours des mois suivants, expliquant l'augmentation de la disponibilité des masques dans notre cohorte, et l'amélioration de la fréquence du port du masque à l'extérieur du domicile.

Une autre mesure barrière a également été adoptée par nos patients, à savoir l'augmentation de la fréquence du lavage des mains quotidien. Il faut rappeler que les patients TP étaient déjà sensibilisés à l'importance de l'hygiène manuelle dans la prévention du risque infectieux et cette mesure était déjà largement appliquée par les patients TP avant le début de l'épidémie. Cette augmentation était surtout observée pour la période du premier confinement. La fréquence des lavages de mains semblait s'être stabilisée par la suite, sans nouvelle augmentation. Il est à noter que le terme utilisé pour l'hygiène des mains dans notre questionnaire était « augmentation du lavage des mains ». Ce terme a pu engendrer une confusion chez nos patients notamment pour les périodes de déconfinement et de 2^e confinement et sous-estimer les résultats. Nos patients ont pu augmenter la fréquence du lavage des

mains lors du confinement, avec un maintien de la fréquence lors des 2 périodes suivantes sans réelle « augmentation » de celle-ci.

Il faut aussi souligner la prudence des patients vis-à-vis de leur entourage direct. Une proportion très limitée de la cohorte a signalé des cas de COVID-19 dans l'entourage. En plus de la faible incidence de cas de COVID-19 dans l'entourage des patients, une bonne partie des patients ont rapporté une modification de leur mode de vie au domicile par l'auto-confinement dans une pièce différente, la séparation des lits et une aération plus fréquente du domicile.

Nos données confirment donc des résultats décrits dans la littérature qui avaient montré un bon niveau d'adhésion aux mesures préventives des patients immunodéprimés.⁵⁸ Ceci peut en partie expliquer la faible incidence de la COVID-19 chez les patients TP.

Il est alors légitime de se poser la question suivante : quels sont les facteurs ayant pu contribuer au respect des mesures préconisées ?

Une hypothèse possible serait l'impact psychologique majeur de la pandémie chez nos patients TP.

A titre d'exemple, 2 études ont étudié l'impact psycho-social de la pandémie sur des populations de patients transplantés hépatiques.^{62,63} Ces études ont montré que la peur liée à l'épidémie était fréquemment exprimée dans la population de patients transplantés hépatique (64%) et était significativement plus importante que dans le groupe contrôle (groupe témoin incluant les proches des patients). Cette anxiété a été responsable chez la majorité des patients transplantés hépatique de sorties moins fréquentes du domicile après le début de l'épidémie (79%), d'une augmentation des lavages de main (93%) et d'une utilisation plus fréquente de masque et des gants par rapport au groupe contrôle.

D'autre part, ces études ont montré que les patients ayant rapporté une peur d'être infecté par le SARS-CoV-2 ont plus souvent utilisé des équipements de protection individuelle (85% vs 66% $p < 0,0001$) et se sont lavé les mains plus fréquemment (95% vs 88% $p = 0,02$). Les patients étaient plus

enclins à annuler certains rendez-vous médicaux, préférant la téléconsultation (51% vs 21%, $p < 0,0001$).⁶² Enfin, une peur significativement plus élevée dans la population SOT concernait les lieux à forte densité de population dont les transports en communs.^{62,63}

Dans l'étude de Renaud-Picard et al.⁵⁸ qui portait sur la première période de confinement, la majorité des patients TP suivis au CHU de Strasbourg (99,4%) avaient respecté et appliqué les mesures de confinement et de distanciation sociale recommandées, 34,2 % ont déclaré avoir suivi un confinement strict à domicile, 81,4% des patients TP ont augmenté la fréquence du lavage quotidien des mains et 50,9% ont porté le masque à l'extérieur du domicile (ce qui reste assez important compte tenu de la pénurie des masques lors du premier confinement). De nombreux patients avaient rapporté être extrêmement anxieux à propos de la COVID-19 et se sentaient plus à risque de développer une forme grave de l'infection que le reste de la population. Cette hypothèse avait été avancée pour expliquer l'importante adhésion aux mesures préventives.

Au-delà de la dimension psychologique, nous supposons que l'éducation thérapeutique effectuée auprès de nos patients comme cité précédemment, aurait joué un rôle déterminant en améliorant leur connaissance sur les enjeux et les risques liés à la greffe, permettant ainsi de renforcer le respect des mesures préventives.

Une étude réalisée en 2022 s'est intéressée à l'impact social de la pandémie sur une population de jeunes patients transplantés pulmonaires.⁶⁴ Les résultats ont montré que l'impact de la pandémie sur leur vie quotidienne était similaire à la population du même âge non transplantée. Celle-ci était particulièrement marquée pour l'activité professionnelle.

Il y avait globalement une bonne adhésion aux mesures de protection préconisées. L'adhésion s'expliquait par une bonne compréhension de la part des patients du risque accru d'infections. Le respect des restrictions avait été attribué aux habitudes et aux comportements préventifs qu'avait déjà acquis cette population, celle-ci vivant avec une condition s'apparentant à une « maladie chronique ».

Au cours des 3 périodes étudiées, nous avons observé une augmentation significative de la reprise de l'activité professionnelle pour nos patients TP toujours actifs. Peu d'entre eux ont bénéficié de la prescription d'un arrêt de travail. Ces différentes modifications de l'activité professionnelle de nos patients n'ont pas eu d'impact sur l'incidence de nouveaux cas de COVID-19 au sein de notre cohorte de patients TP. Cela pourrait s'expliquer par la mise en place progressive du télétravail et de mesures de protection adaptées sur le lieu de travail.

Concernant l'évolution de la fréquence et de la nature des symptômes rapportés par les patients TP, nous n'avons pas noté de fluctuation significative de la fréquence de la plupart des symptômes au cours du temps, hormis pour la rhinorrhée, les maux de gorge et la fièvre. Ces derniers, évocateurs d'infections, ont significativement diminué au cours du temps. Cette diminution pourrait s'expliquer en partie par l'importante adhésion de nos patients aux mesures préventives, elle-même motivée par l'anxiété des patients TP vis-à-vis de leur immunosuppression et des risques infectieux associés. L'anxiété engendrée par cette situation pourrait également expliquer l'augmentation des douleurs et oppressions thoraciques rapportées dans notre cohorte au cours de l'année 2020, ainsi que la poursuite du respect du confinement et des gestes barrières après la fin du confinement. De manière intéressante, si nous tenons compte du nombre peu élevé de cas de COVID-19 recensés dans notre cohorte, nous pouvons supposer que la diminution des symptômes précédemment énumérés serait liée à une baisse de la prévalence des infections virales autre que liées au SARS-CoV-2, en partie grâce aux différents confinements.

De manière paradoxale, malgré l'absence d'augmentation des symptômes au cours du temps, et la faible incidence de la COVID dans notre cohorte, nous avons remarqué une nette augmentation des consultations non prévues et des prescriptions d'anti-infectieux lors de la période de déconfinement avant une nouvelle diminution lors du deuxième confinement. Nous pouvons supposer que les patients greffés pulmonaires, étant sensibilisés aux risques d'infections au vu de leur terrain d'immunosuppression, ont préféré s'abstenir de consulter un médecin pendant les périodes de

confinement. Le suivi des patients TP a par ailleurs été en grande partie effectué par téléconsultation pendant les premiers mois de la pandémie, au lieu du suivi classique en hôpital de jour. L'arrivée du déconfinement a peut-être eu pour conséquence un effet de rattrapage des consultations par les médecins aboutissant à une majoration significative des consultations.

Par ailleurs, avec le déconfinement et l'assouplissement des mesures de restriction et de l'application des gestes barrière, une augmentation de l'incidence des infections non liées à la COVID-19 durant cette période est possible, et pourrait également expliquer ces résultats.

Le calcul du score contact pourrait étayer l'hypothèse précédente. Les valeurs obtenues étaient bien corrélées à chaque période étudiée : la valeur médiane du score était plus basse lors des deux périodes de confinement et plus élevée lors du déconfinement, concordant ainsi à la période avec augmentation du nombre de rendez-vous médicaux non planifiés et de prescription d'anti-infectieux. Il est important de rappeler que les critères composant ce score, bien qu'établis lors du début de l'épidémie à COVID-19 en France, ne sont pas spécifiques de cette pandémie. Il semble donc préférable de le considérer comme un score de risque d'infection sans présumer de la nature de celle-ci. Il serait néanmoins intéressant de proposer l'utilisation d'un tel score chez des patients transplantés d'organe solide dans le but de dépister les patients les plus à risque d'infection et donc de renforcer le respect des mesures préventives. Ceci pourrait avoir un intérêt par exemple dans la prévention du risque de rejet du greffon, conséquence des agressions répétées contre ce dernier, dont font partie les épisodes infectieux.

Une étude Hollandaise récente parue en 2022 a étudié le lien entre la diminution de la circulation de virus à tropisme respiratoire (influenzae, parainfluenzae, VRS, metapneumovirus, rhinovirus, SARS-CoV-2, autres coronavirus) grâce aux mesures de confinement et aux gestes barrières mis en place à l'occasion de la pandémie actuelle, et l'évolution de la fonction respiratoire chez 259 patients transplantés pulmonaires, en comparant les données des années 2009-2020 avec ceux des années 2020-2021⁶⁵. Les mesures de protection sanitaires mises en place aux Pays bas en 2020 ont entraîné une diminution moyenne de l'incidence des virus respiratoires de 65% par rapport à la moyenne des 4

dernières années. Les auteurs ont objectivé une baisse moins importante du VEMS (-114 ml en entre 2009 et 2020 versus + 5 ml en 2020-2021 ; $p < 0,0001$), une diminution des épisodes de dysfonction aigue du greffon pulmonaire (OR 0,53 ; $p = 0,0008$) et de dysfonction chronique du greffon (OR 0,53 ; $p = 0,06$).

Enfin, le CHU de Strasbourg a fait face à une nette augmentation de l'incidence des nouveaux cas de COVID-19 à partir de l'année 2021 chez les patients TP. Il y avait également une augmentation des hospitalisations, des transferts en réanimation et des décès. Cela pourrait être liée à l'émergence des différents variants préoccupants du SARS-CoV-2. L'augmentation de cette incidence a particulièrement été importante vers la fin de l'année 2021, période concomitante à l'apparition du variant Omicron. Ce dernier a été à l'origine d'un plus grand nombre de cas de COVID-19 chez nos patients TP, mais le plus souvent moins sévère que pour les variants précédant Omicron. Nous pouvons émettre comme hypothèse que la faible incidence d'infection à SARS-CoV-2 chez nos patients en 2020 ne s'explique pas seulement par une bonne adhésion aux mesures préventives, mais également par une virulence plus faible du virus sauvage par rapport aux variants lui ayant succédé. Cette hypothèse nécessite d'être confirmée par d'autres travaux sur les variants du SARS-CoV-2 chez des patients TOS. Une étude de cohorte multicentrique française devrait prochainement être publiée sur le sujet.

4.2 Comparaison de l'impact clinique et social de la pandémie entre les patients transplantés pulmonaires et ceux atteints de maladies pulmonaires rares

Nous avons étudié une deuxième cohorte de patients, atteintes de maladies rares pulmonaires, majoritairement suivis à Strasbourg pour une pneumopathie interstitielle diffuse. Malgré le caractère très hétérogène de ce groupe et un recrutement réalisé au fil des consultations de suivi, l'objectif était de comparer les données cliniques et comportementales entre 2 cohortes aux caractéristiques bien déterminées, avec un suivi précis réalisé au sein de notre service de pneumologie. Nous souhaitons évaluer si le fait d'être atteint d'une maladie chronique avec ou sans

immunosuppression pouvait entraîner un impact différent selon le terrain et le type de facteurs de risque présents.

Concernant les caractéristiques des 2 cohortes, nous avons observé que les patients de la cohorte TP avaient plus de comorbidités que ceux du groupe MR malgré leur plus jeune âge. Les TP avaient notamment plus d'hypertension artérielle, d'antécédent d'AVC, de diabète, d'insuffisance rénale chronique. Ceci s'expliquerait en partie par les complications auxquelles expose la transplantation pulmonaire, notamment par la toxicité des traitements immunosuppresseurs. Ces derniers peuvent être notamment à l'origine de complications cardiovasculaires et rénales. Le traitement par corticothérapie systémique au long court expliquerait en partie la grande prévalence du diabète et la prise de poids. Dans le cadre du suivi post-TP, les patients reçoivent un traitement immunosuppresseur dit de maintenance, en prévention du rejet. La proportion de patients sous traitements immunosuppresseurs étant assez logiquement plus importante chez les patients du groupe TP. Cela concernait notamment les traitements anti-calcineurines (Tacrolimus et ciclosporine), mais également les traitements antimétabolites (MMF, acide mycophénolique), traitements impliqués dans la mauvaise évolution de l'infection à COVID-19, et donc le plus souvent suspendus lors de la prise en charge de patients avec une atteinte sévère.⁴¹

Une étude espagnole réalisée en 2020 portant sur 778 patients TOS infectés par le SARS-CoV-2, a étudié la mortalité globale, la mortalité avec SDRA et la mortalité sans SDRA. La mortalité avec SDRA était de 83 % dans le groupe des patients n'ayant eu aucune modification du traitement par antimétabolites, 88% en cas de réduction de leur dose, et 58% de mortalité en cas de suspension complète des antimétabolites ($p = 0,03$). Il n'y avait aucune différence significative sur la mortalité globale. Il est intéressant de noter qu'à l'inverse, la mortalité globale était plus élevée en cas de suspension des inhibiteurs de la calcineurine (40%) et plus basse en cas de réduction de dose (15%) ou d'absence d'ajustement (19%) ($p < 0,001$). Cependant il s'agissait d'analyses en sous-groupe, et une majorité des patients sous inhibiteurs de la calcineurine ont également vu leur traitement diminué ou suspendu. De ce fait aucune explication n'avait été avancée quant à l'effet protecteur possiblement

conféré par les inhibiteurs des anti-calcineurines.⁶⁶ Dans une revue de la littérature portant sur 6 études rétrospectives menées chez des patients transplantés rénaux, les antimétabolites étaient le type d'immunosuppresseurs le plus souvent diminué ou arrêté (88%), tandis que la posologie des inhibiteurs de la calcineurine était ajustée dans seulement 18% des cas. Actuellement, aucune stratégie n'a clairement été proposée quant à la gestion des traitements immunosuppresseurs chez les patients TOS. Au vu de ces données, nous pouvons nous attendre à une plus grande incidence d'infection à COVID-19 et à plus d'évolution défavorable chez les patients TP.⁶⁷ De plus, la posologie des immunosuppresseurs et plus particulièrement celle des antimétabolites est souvent plus élevée chez les patients transplantés pulmonaires en comparaison aux patient transplantés d'autres organes solides. Cela renforcerait l'idée d'une plus grande incidence et d'un nombre plus fréquent de complications chez les TP.

Dans notre étude, le questionnaire distribué aux patients atteints de MR portait sur la période allant de février 2020 jusqu'au jours de remplissage du questionnaire et donc de l'inclusion. Cette période incluait donc le premier confinement et une partie de la période du déconfinement. Afin de mieux comparer ces données à celles obtenues auprès des patients de la cohorte de patients TP, nous avons d'abord comparé les données du groupe MR à celles du groupe TP obtenues lors du premier confinement (TP-T1), avant de les comparer à celles des patients TP obtenues lors du déconfinement (TP-T2).

Nous allons dans un premier temps discuter l'impact clinique et sociale de la pandémie lors du premier confinement entre les patients transplantés pulmonaires (T1) et les patients atteints de maladies pulmonaires rares.

Concernant les données spécifiques à la COVID-19, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les 2 cohortes. Nous devons cependant rester prudent avec la valeur d'un tel

résultat, aucun patient du groupe MR n'ayant été testé positif pour la COVID-19, tandis que 4 patients TP ont été infectés lors de T1.

Nous avons constaté une rigueur similaire quant au respect des mesures de protection sanitaire dans le groupe « maladies rares ». Ces patients étaient également sensibilisés au risque accru de contracter une forme sévère en cas d'infection au SARS-CoV-2 du fait de leur pathologie, et pour certains du fait des immunosuppresseurs. Ces patients bénéficiaient d'une éducation concernant leur maladie mais aussi thérapeutique au cours des consultations d'annonce et du suivi. Nous pouvons donc présumer que ce groupe était également vigilant sur les risques liés à la pathologie et aux traitements avant même le début de la pandémie. Aucune différence concernant leur entourage n'a été décelée. Nous avons observé un même taux de rendez-vous médicaux imprévus et de prescription d'anti-infectieux. Le score contact ne différait pas de manière importante entre les 2 groupes au cours du premier confinement.

Cependant, nous avons observé que les patients du groupe MR présentaient plus de symptômes généraux, respiratoires et d'autres symptômes moins spécifiques (arthromyalgies, diarrhées, maux de gorges). Nous pensons que ces symptômes ne seraient pas secondaires à une quelconque infection mais pourraient en partie être secondaires à l'expression clinique de leur maladie respiratoire ou systémiques. Les patients MR avaient effectivement plus de maladies auto-immunes associées à leur pathologie respiratoire dont les plus fréquentes étaient les maladies rhumatismales (polyarthrite rhumatoïde), la sclérodermie, le syndrome des anti-synthétases et le Gougerot-Sjögren.

Certains paramètres étaient différents entre les deux groupes mais sont cependant à nuancer. Il s'agit par exemple du port du masque à l'extérieur du domicile qui était plus important dans la cohorte MR lors du confinement mais plus marqué dans la cohorte TP lors du déconfinement, ou certains paramètres liés à l'activité quotidienne telle que la réalisation des courses ou la poursuite de l'activité professionnelle, qui étaient plus importants dans le groupe MR lors du confinement, mais avec une tendance à s'équilibrer lors du déconfinement. Ces différences de résultats pourraient s'expliquer par le fait que les patients MR lors du remplissage du questionnaire qui leur était proposé, ont dû

synthétiser les données de la période de confinement et de déconfinement tandis que les patients TP ont eu 2 questionnaires distincts pour chacune des périodes.

Au total, le groupe « maladies rares » ne semble pas avoir été plus impacté sur le plan clinique, nous avons décelé aucun cas d'infection à COVID-19, contre 4 cas d'infection à COVID-19 malgré une adhésion aux mesures sanitaires élevée et comparable dans les 2 groupes. Il est intéressant de souligner qu'une partie seulement des patients atteints de maladies rares pulmonaire étaient sous immunosuppresseurs. Nous pouvons donc légitimement présumer que le simple fait d'être atteint de maladie chronique qu'elle soit respiratoire ou non, pourrait engendrer de l'anxiété chez le patient et favoriser une adhésion aux mesures sanitaires. Ce phénomène a été décrit dans certaines pathologies chroniques. Une étude rétrospective a été réalisée chez 551 patients atteints de sclérose en plaque (SEP), à l'aide d'un questionnaire en ligne. Ce dernier portait sur 35 éléments dont des données démographiques, le mode de vie, l'activité professionnelle, les comportements inhérents à la distanciation sociale, le port du masque, et dont l'objectif principal était d'étudier l'adhésion aux mesures de protection sanitaire chez cette population de patients et d'évaluer son impact clinique. Pour cela un score (« lockdown score ») avait été élaboré, allant de 0 (aucune adhésion) à 10 (adhésion complètes aux mesures préconisées). Ce score a été équilibré en fonction de l'impact de chacun des comportements sur la protection contre une infection à COVID-19. Concernant la population, la plupart étaient des femmes (68%), avec une moyenne d'âge de 44,6 ans. Une majorité vivait en couple (78%), en ville (92%), et étaient salariés (65%). Parmi les patients inclus, 77% ne rapportaient pas de handicap, 57% étaient sous immunosuppresseurs et immunomodulateurs dont le natalizumab (17%) et le fingolimod (15%). Le score moyen était de $6,53 \pm 2,11$. Le score était plus élevé chez les femmes, les personnes en situation de chômage et les personnes handicapées ($p < 0,05$). Les patients atteints de SEP, et notamment celles défavorisées sur le plan social montraient un respect plus important pour les mesures préventives à appliquer contre la COVID-19⁶⁸. Une autre étude menée par Camacho-Rivera et al. ⁶⁹ en 2020 avait mis en lumière une association entre certaines pathologies chroniques et les comportements préventifs adoptés contre la COVID-19. Les adultes atteints d'une maladie cardiaque

et/ou métabolique étaient plus susceptibles de rester à la maison. Les personnes souffrant d'affections respiratoires chroniques préféraient travailler à domicile et les patients atteints de troubles immunitaires déclaraient porter un masque de manière plus fréquente que la population générale.

Nous avons également comparé l'impact clinique et sociale de la pandémie lors du déconfinement entre les patients transplantés pulmonaires (TP-T2) et les patients atteints de maladies pulmonaires rares. Aucun cas de COVID-19 n'a été décelé dans les 2 cohortes au cours de cette période. Il est intéressant de noter que les patient TP avaient un score contact médian plus élevé. Nous avons observé une fréquence de prescriptions d'anti-infectieux plus importante chez les patient TP durant cette période. Ce résultat pourrait être la conséquence d'une pression médicale plus importante dans le suivi des patients TP, avec une prise en charge différente comparée à celle des patients atteints de MR. Cela peut également traduire des besoins médicaux et une fragilité plus importante des patients TP, en comparaison avec des patients suivis pour d'autres maladies pulmonaires rares. Selon nous, cette observation est un argument supplémentaire pour une surveillance accrue des patients transplantés les plus à risque. L'utilisation d'outils tel que le score contact pourrait être utile pour cela, malgré son manque de spécificité.

Parmi les différences notables, les patients TP semblaient cette fois plus souvent porter le masque que les patient MR, peut être secondaire un effet de « rattrapage » lié à une plus grande disponibilité des masques. L'interprétation du paramètres « augmentation du lavage des mains » reste délicate du fait d'une possible sous-estimation de celle-ci chez les patient TP à partir du déconfinement mais met en lumière une très bonne adhésion aux mesures barrières des patients atteints de MR. La fréquence d'arrêt de travail plus importante chez les patients atteints de MR renforce encore cette idée.

Au total, les données issues de la comparaison des 2 cohortes lors du déconfinement n'apporte que peu d'information supplémentaires par rapport à leur comparaison lors de la période de confinement.

Néanmoins, elles renforcent l'idée d'un impact clinique et social similaire entre les 2 groupes.

4.3 Force et limites de l'étude

Une des forces de l'étude concerne notre cohorte de patient transplantés pulmonaires. Il s'agit d'une cohorte bien standardisée avec un suivi clinique, biologique, radiologique régulier et une prise en charge homogène entre les médecins du service de pneumologie de Strasbourg impliqués dans la transplantation pulmonaire. Nous avons également exclu tous les patients pour lesquels le recueil de données n'avait pas pu être réalisé de manière satisfaisante, comme cela était décrit dans la **figure 2**. Cela nous a permis d'avoir un suivi précis des 283 patients au cours des 3 périodes étudiées.

Une autre force de l'étude est la présence d'une deuxième cohorte de patients atteints de pathologies respiratoires chroniques, comme groupe de comparaison. Ceci a permis d'avoir un recul sur les différents facteurs pouvant contribuer à l'adhésion aux mesures sanitaires au-delà de l'immunosuppression, de comparer l'impact clinique et social en fonction de comorbidités et de terrains différents.

Nous devons cependant reconnaître certaines limites à cette étude. Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique. Les questionnaires étaient remis aux patients plusieurs semaines voire plusieurs mois après les périodes étudiées, avec donc un risque de biais de mémorisation.

Il y avait également un risque de biais d'interprétation quant à la lecture du questionnaire, et certains termes de ce dernier pouvaient prêter à confusion. Les patients répondaient souvent seuls aux questionnaires, et n'avaient pas toujours la possibilité d'obtenir un deuxième avis.

Le score « contact » présente également des limites importantes, notamment concernant son manque de spécificité pour la COVID-19 et la subjectivité de certains des items et de la méthode de calcul, basée essentiellement sur les données des questionnaires des patients. Son calcul a été réalisé à partir des données de 239 patients pour les 3 périodes. En effet, 44 patients TP n'avaient pas répondu au questionnaire et ont été injoignable par téléphone ; ils ont été donc exclus du calcul du score par manque de données.

Par ailleurs, la cohorte des patients atteints de maladies pulmonaires rares était très hétérogène avec différentes pathologies et des degrés de sévérité variables, le recrutement a été réalisé sur la base du

volontariat, lors des consultations de suivi. Ceci expose à un biais de sélection et limite toute possibilité d'extrapolation et rend difficile toute interprétation solide des données recueillies pour cette cohorte, ou de leur comparaison avec les données du groupe TP. De plus les données recueillies auprès des patients du groupe MR correspondaient à la fois à la période du premier confinement mais également à la celle du déconfinement, imposant ainsi un travail de synthèse de données lors du remplissage du questionnaire. Aucune analyse en sous-groupe n'a pu être réalisée chez les patients atteints de MR devant le faible effectif du groupe.

Une autre limite concerne les données liées à l'activité professionnelle : nous n'avons pas exploité les données liées à la nature des modifications des conditions de travail et à la proportion de télétravail. Enfin, certaines données importantes n'ont pas été explorées dans cette étude telles que le dépistage d'autres virus ou bien l'étude des données de la fonction respiratoire qui est très utilisée pour le suivi des patients transplantés pulmonaires.

V. Conclusion

Au début de l'année 2020, la France a été impactée par l'épidémie du SARS-CoV-2, à l'origine d'une maladie infectieuse nommée COVID-19, responsable d'une morbi-mortalité et de problèmes organisationnels importants.

L'impact clinique et social chez le sujet immunocompétent est largement documenté, mais reste pauvre chez les patients immunodéprimés et chez certaines populations de patients atteints de maladies chroniques.

Notre étude avait pour objectif principal d'évaluer le nombre total de cas de COVID-19 positifs parmi les patients transplantés pulmonaire (TP) au cours de 3 périodes étudiées au cours de l'année 2020.

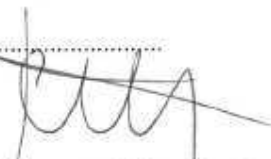
L'incidence de l'infection était de 2,8% chez les TP, aucun cas de COVID-19 n'a été décelé chez les patients atteints de MR. L'adhésion aux mesures de protection et aux gestes barrière était très élevée et globalement comparable dans les 2 groupes.

Nous avons constaté certains changements notables dans le mode de vie des patients transplantés pulmonaires entre le premier confinement et la fin du deuxième. Cependant, l'incidence de la COVID-19 est restée limitée dans les deux groupes de patients étudiés. D'autres travaux seront nécessaires pour mieux appréhender l'impact de la pandémie de COVID-19 chez les patients transplantés pulmonaires et ceux atteints d'une maladie pulmonaire rare, notamment concernant le rôle des variants préoccupants dans l'augmentation potentielle de la morbi-mortalité.

VU et approuvé
Strasbourg, le **23 SEP. 2022**
Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Majeutique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA



VU
Strasbourg, le **21 sept 22**
Le président du jury de thèse

Professeur.....

Pr R. KESSEN

VI. Annexe

Tableaux

Tableau 1 : score contact

Risque	0 (aucun)	2 (faible)	4 (faible intermédiaire)	6 (intermédiaire élevé)	8 (élevé)
Type de contact	Aucun	Un seul, rapide	Commerçants Voisins Collègues	Famille, amis ne vivants pas sous le même toit Un membre du personnel soignant à domicile	Famille, amis vivant sous le même toit, Tout autre type de soins médicaux Contact avec une personne positive pour la COVID-19
Contacts répétitifs		Non	Oui (risque non important)	Oui (risque important)	
Fréquence des contacts		<1x/semaine	1-3x/semaine	>3x/semaine	
Durée des contacts		<15 min	15-60 min	>60 min	

Tableau 2 Caractéristiques générales des patients transplantés pulmonaires et des patients atteints de maladies rares pulmonaires

Taille de la population	283	57	
Hommes (%)	158 (55,8%)	39 (68,4%)	p = 0,10
Age (années) (médiane, EIQ)	61.4 (49, 67)	62.8 (48, 71)	p = 0,14

CARACTERISTIQUES SPECIFIQUES A LA TRANSPLANTATION

Pathologie pulmonaire initiale :			
- Groupe 1 BPCO, déficit en A1AT	140 (49,5%)	NA	
- Groupe 2 : PID	45 (15,9%)		
- Groupe 3 : mucoviscidose	45 (15,9%)		
- Groupe 4 : autres	53 (18,7%)		
Type de transplantation :			
- Uni-pulmonaire	16 (5,7%)	NA	
- Bi-pulmonaire	250 (88,3%)		
- Cardio-pulmonaire	13 (4,6%)		
- Hépato-pulmonaire	2 (0,7%)		
- Poumon + îlots cellules Langerhans	2 (0,7%)		
Délai post-transplantation (jours) (médiane, EIQ)	2283 ± 1608	NA	
Patients transplantés depuis < 1 an	2 (0,7%)	NA	
Retransplantation pulmonaire	8 (2,8%)	NA	
Antécédent de rejet aigüe traité	44 (15,5%)	NA	

ATTEINTES RESPIRATOIRES PRESENTES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES RARES PULMONAIRES

Pneumopathie interstitielle diffuse		53 (93%)	
- Sarcoidose		18 (31,6%)	
- Fibrose pulmonaire idiopathique		14 (24,5%)	
- PID associée à une connectivite		7 (12,3%)	
- Maladie kystique pulmonaire		3 (5,3%)	
- PINS	NA	3 (5,3%)	
- Iatrogène		2 (3,5%)	
- Autres		6 (10,5%)	
HTP		4 (7%)	
- Groupe 1 idiopathique		3 (5,3%)	
- Groupe 1 associé à une sclérodémie		1 (1,8%)	

Comorbidités

IMC (Kg/m²) (médiane, EIQ)	23.9 (20,27)	26.6 (24, 29)	p = 0,0003
FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE :			
Tabagisme :			p = 0,0004
- Aucun tabagisme	86 (30,4%)	32 (56,1%)	
- Tabagisme actif	8 (2,8%)	0 (0%)	
- Tabagisme sévère	183 (64,7%)	23 (40,4%)	
Hypertension artérielle	155 (54,8%)	9 (15,8%)	p < 0,0001
Accident vasculaire cérébrale	27 (9,5%)	0 (0%)	p = 0,01
Insuffisance cardiaque chronique	8 (2,8%)	2 (3,5%)	p = 0,67
Infarctus du myocarde	28 (9,9%)	1 (1,8%)	p = 0,06
Diabète	133 (47%)	10 (17,5%)	p < 0,0001
Obésité	46 (16,3%)	11 (19,3%)	p = 0,56
AUTRES COMORBIDITES :			
Insuffisance rénale chronique	116 (41%)	5 (8,8%)	p < 0,0001
Syndrome d'apnées obstructives du sommeil	28 (9,9%)	2 (3,5%)	p = 0,19
Atteinte hépatique chronique	4 (1,4%)	2 (3,5%)	p = 0,26
Auto-immunité	4 (1,4%)	19 (33,3%)	p < 0,0001
Cancer actif	4 (1,4%)	1 (1,8%)	p > 0,99

TRAITEMENTS

Tacrolimus/ciclosporine	269 (95,1%)	1 (1,8%)	p < 0,0001
Azathioprine	28 (9,9%)	3 (5,3%)	p = 0,59
MMF/Myfortic	237 (83,7%)	3 (5,3%)	p < 0,0001
Inhibiteurs mTOR	38 (13,4%)	2 (3,5%)	p = 0,04
Corticoïdes	269 (95,1%)	17 (29,8%)	p < 0,0001
Dose moyenne de corticoïdes (mg) (médiane, EIQ)	10 (10, 10)	10 (5, 30)	p = 0,11
Traitement par azithromycine au long cours	NA	9 (15,8%)	/
Aspirine ou AINS	NA	12 (21,1%)	/

MODE DE VIE

Vivant seul à domicile	77 (27,2%)	10 (17,5%)	p = 0,06
Statut matrimonial :			p = 0,11
- Célibataire	55 (19,5%)	6 (10,5%)	
- Marié(e)	135 (47,7%)	37 (65%)	
- Divorcé(e)	44 (15,5%)	4 (7%)	
- Veuf/veuve	22 (7,8%)	4 (7%)	
- Autre	27 (9,5%)	6 (10,5%)	
Nombre d'enfants (moyenne ± ET)	1,7 ± 1,7	1,8 ± 1,1	
Activité professionnelle au début de la pandémie	57 (20,1%)	14 (24,6%)	p = 0,47
Type d'habitation :			p = 0,54
- Maison	186 (65,4%)	40 (68,4%)	
- Appartement	97 (34,2%)	17 (29,8%)	
Milieu :			p = 0,008
- Urbain	119 (42%)	35 (61,4%)	
- Rural	164 (58%)	22 (38,6%)	

IMC : indice de masse corporel ; MMF : mycophénolate mofétil ; mTOR : mammalian target of rapamycin ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; vaccin BCG : Vaccin bilité de Calmette et Guérin ; BPCO : bronchopathie chronique obstructive ; A1AT : anti-1-αtrypsine ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; HTP : hypertension pulmonaire

Tableau 3 : Evolution de paramètres cliniques, sociaux et comportementaux dans le groupe de patients greffés au cours des 3 périodes d'intérêt

	T1	T2	T3	p value
SYMPTOMES AIGUS				
Rhinorrhée	51 (18%)	44 (15,5%)	30 (10,6%)	p = 0,04
Diarrhées	40 (14,1%)	45 (15,9%)	37 (13%)	p = 0,62
Céphalées	35 (12,4%)	30 (10,6%)	31 (11%)	p = 0,78
Asthénie	32 (11,3%)	33 (11,7%)	18 (6,4%)	p = 0,05
Obstruction nasale	27 (9,5%)	20 (7,1%)	15 (5,3%)	p = 0,15
Maux de gorge	25 (8,8%)	13 (4,6%)	10 (3,5%)	p = 0,02
Arthromyalgie	25 (8,8%)	34 (12%)	33 (11,7%)	p = 0,41
Amaigrissement	23 (8,1%)	27 (9,5%)	19 (6,7%)	p = 0,47
Majoration de la dyspnée	23 (8,1%)	22 (7,8%)	15 (5,3%)	p = 0,36
Majoration de la toux	23 (8,1%)	19 (6,7%)	14 (4,9%)	p = 0,31
Majoration des expectorations	22 (7,8%)	15 (5,3%)	13 (4,6%)	p = 0,24
Nausées/vomissement	23 (8,1%)	23 (8,1%)	12 (4,2%)	p = 0,10
Fièvre	20 (7,1%)	10 (3,5%)	7 (2,5%)	p = 0,01
Anorexie	12 (4,2%)	11 (3,9%)	9 (3,2%)	p = 0,08
Agueusie	5 (1,8%)	3 (1,1%)	3 (1,1%)	p = 0,69
Anosmie	4 (1,4%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)	p = 0,60
Douleur ou oppression thoracique	1 (0,4%)	14 (4,9%)	15 (5,3%)	p = 0,001
PRISE EN CHARGE MEDICALE ADDITIONNELLE				
RDV médical non planifié	65 (23%)	91 (32,2%)	49 (17,3%)	p = 0,0002
Prescription d'un traitement anti-infectieux	41 (14,5)	52 (18,4%)	26 (9,2%)	p = 0,006
DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DES CAS DE COVID-19				
Nombre de cas diagnostiqués	4 (1,4%)	0	4 (1,4%)	p = 0,13
RT-PCR COVID réalisées	18 (6,4%)	71 (25,1%)	113 (39,9%)	p < 0,0001
Nombre tests positifs (% total réalisés)	2 (11,1%)	0	4 (3,5%)	p = 0,04
TDM thoracique évoquant une pneumonie à COVID-19	3 (1,1%)	0	1 (0,4%)	p = 0,17
Hospitalisation nécessaire	3 (1,1%)	0	0	p = 0,049
Evolution favorable	4 (1,4%)	/	4 (1,4%)	P > 0,99
PARAMETRES CONCERNANT L'ENTOURAGE DU PATIENT				
Apparition de symptômes aigus	38 (13,4%)	28 (9,9%)	14 (4,9%)	p = 0,002
Cas positifs de COVID-19	38 (13,4%)	25 (8,8%)	22 (7,8%)	p = 0,05
Prise en charge spécifique contre la COVID-19	18 (6,4%)	5 (1,8%)	4 (1,4%)	p = 0,0009
Modification du mode de vie	5 (1,8%)	4 (1,4%)	8 (2,8%)	p = 0,46
Chambres séparées	2 (0,7%)	5 (1,8%)	5 (1,8%)	p = 0,47
Auto-confinement dans une autre pièce du domicile	2 (0,7%)	1 (0,4%)	4 (1,4%)	p = 0,36
Autre	1 (0,4%)	3 (1,1%)	8 (2,8%)	p = 0,03
MESURES DE PROTECTION UTILISEES CONTRE LA COVID-19				
Limitation des sorties	280 (98,9%)	263 (92,9%)	261 (92,2%)	p = 0,0005
Respect des gestes barrières	280 (98,9%)	275 (97,2%)	273 (96,5%)	p = 0,15

Masques disponibles au domicile	242 (82,5%)	273 (96,5%)	274 (96,8%)	p < 0,0001
Port du masque à l'extérieur :				
Oui	107 (37,8%)	234 (82,7%)	235 (83%)	
Parfois	37 (13%)	37 (13%)	28 (9,9%)	p < 0,0001
Non	31 (11%)	7 (2,5%)	7 (2,5%)	
NA	108 (38,2%)	5 (1,8%)	13 (4,6%)	
Augmentation de la fréquence du lavage des mains	233 (82,3%)	217 (76,7%)	199 (70,3%)	p = 0,003
Moyens utilisés pour le lavage des mains :				
Savon	84 (29,7%)	51 (18%)	49 (17,3%)	
Gel hydroalcoolique	5 (1,8%)	9 (3,2%)	12 (4,2%)	p = 0,0008
Les deux	187 (66%)	221 (78%)	213 (75,3%)	
Autres	5 (1,8%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	
NA	2 (0,7%)	1 (0,4%)	8 (2,8%)	
ACTIVITES DU QUOTIDIEN				
Réalisation des courses	91 (32,2%)	187 (66%)	190 (67,1%)	p < 0,0001
Poursuite de l'activité professionnelle	27 (9,5%)	46 (16,3%)	51 (18%)	p = 0,01
Prescription d'un arrêt de travail	13 (4,6%)	20 (7,1%)	4 (1,4%)	p = 0,004
Modifications des conditions de travail	50 (17,7%)	48 (17%)	25 (8,8%)	p = 0,004
SCORE CONTACT				
Score contact (médiane,EIQ)	42 (34 - 56)	56 (40 - 72)	38 (24 - 52)	p < 0,0001

RDV : rendez-vous ; RT-PCR : reverse transcriptase - polymerase chain reaction ; TDM : tomodensitométrie ; ET : écart-type ; SHA : solution hydroalcoolique ; EIQ : écart interquartile

Tableau 4 : résumé des données sérologiques des 8 patients diagnostiqués d'une infection à COVID

	Date COVID	Dates prélèvement	AC anti-RBD spike Biosynex (test rapide)		IgG anti-Nucléocapside Architect	Anti-RBD quantitatif Architect
			IgM	IgG		
Patient 1	NA	08/2020	-	-	1,64 (+ faible)	
		02/2021	-	+	0,02 (-)	3 906
		03/2021				21 661
		05/2021				43 970
		08/2021				> 80 000
Patient 2	03/2020	01/2021	+	+	0,13 (-)	480
		09/2021				35 561
Patient 3	12/2020	07/2020	-	-	0,15 (-)	/
		04/2021				3 844
Patient 4	03/2020	06/2020	+	+	5,74 (+)	/
		07/2020	+	+	5,39 (+)	9 018
		03/2021	+	+	1,48 (+ faible)	/
		08/2021				28 254
Patient 5	04/2020	07/2020	+	+	0,12 (-)	
		01/2021	+	-	0,07 (-)	< 6,8
		04/2021				< 6,8
		08/2021				34
Patient 6	12/2020	09/2020	-	-	0,04 (-)	/
		01/2021	+	-	1,28 (Douteux)	/
		05/2021				4 260
Patient 7	03/2020	08/2020	+	+	0,77 (Douteux)	
		01/2021	+	+	0,57 (Douteux)	852
		03/2021	+	+	0,39 (-)	13 148
		05/2021				24 546
		08/2021				11 819
Patient 8	12/2020	06/2020	-	-	0,02 (-)	/
		01/2021	+	+	1,63 (+ faible)	355
		04/2021				36 338
		08/2021				10 664

Pour le screening des patients un test rapide par anticorps anti-RBD spike et un dosage des IgG anti-nucléocapside ont été réalisés. En cas de test positif, nous avons complété les analyses par un dosage quantitatif (Anti-RBD).

AC : anticorps ; IgG/M : immunoglobuline G/M ; RBD (receptor binding domain) : domaine de fixation du récepteur ; S1 : sous-unité 1 de la protéine Spike

Tableau 5 : comparaison des paramètres cliniques et comportementaux entre les patients transplantés pulmonaires (TP-T1) et les patients atteints de maladie pulmonaire rare (MR) lors du premier confinement (T1).

	TP-T1	Maladies rares	p value
SYMPTOMES AIGUS			
Fièvre > 38°	20 (7,1%)	3 (5,3%)	p = 0,78
Asthénie	32 (11,3%)	21 (36,8%)	p <0,0001
Anorexie	12 (4,2%)	7 (12,3%)	p = 0,03
Amaigrissement	23 (8,1%)	9 (15,8%)	p = 0,08
Majoration de la dyspnée	23 (8,1%)	14 (24,6%)	p = 0,0009
Majoration de la toux	23 (8,1%)	22 (38,6%)	p <0,0001
Majoration des expectoration	22 (7,8%)	14 (24,6%)	p = 0,0006
Douleur thoracique	1 (0,4%)	13 (22,8%)	p <0,0001
Diarrhée	40 (14,1%)	11 (19,3%)	p = 0,0006
Nausées/vomissement	23 (8,1%)	6 (10,5%)	p = 0,60
Anosmie	5 (1,8%)	3 (5,3%)	p = 0,13
Agueusie	4 (1,4%)	2 (3,5%)	p = 0,27
Obstruction nasale	27 (9,5%)	6 (10,5%)	p = 0,81
Rhinorrhée	51 (18%)	15 (26,3%)	p = 0,20
Maux de gorge	25 (8,8%)	12 (21,1%)	p = 0,02
Céphalées	35 (12,4%)	13 (22,8%)	p = 0,06
Arthromyalgie	25 (8,8%)	18 (31,6%)	p <0,0001
PRISE EN CHARGE MEDICALE ADDITIONNELLE			
RDV médical non planifié	65 (23%)	13 (22,8%)	p >0,99
Traitement anti-infectieux	41 (14,5)	4 (7%)	p = 0,20
DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DES CAS DE COVID-19			
Nombre de cas diagnostiqués	4 (1,4%)	0	p >0,99
RT-PCR COVID réalisés	18 (6,4%)	10 (17,5%)	p = 0,01
Nombre tests positifs (% total réalisés)	2 (11,1%)	0	p = 0,52
TDM thoracique évoquant une pneumonie à COVID-19	3 (1,1%)	0 (0%)	p >0,99
Hospitalisation nécessaire	3 (1,1%)	/	/
Evolution favorable	4 (100%)	/	/
PARAMETRES CONCERNANT L'ENTOURAGE DU PATIENT			
Symptômes dans l'entourage	38 (13,4%)	4 (7%)	p = 0,27
Cas COVID dans l'entourage	38 (13,4%)	7 (12,3%)	p >0,99
Prise en charge spécifique	18 (6,4%)	2 (3,5%)	p = 0,55
Modification du mode de vie	5 (1,8%)	1 (1,8%)	p >0,99
Chambres séparées	2 (0,7%)	1 (1,8%)	p = 0,42
Auto-confinement dans une autre pièce du domicile	2 (0,7%)	1 (1,8%)	p = 0,42
Autre	1 (0,4%)	1 (1,8%)	p = 0,42
MESURES DE PROTECTION CONTRE LA COVID-19			

Limitation des sorties	280 (98,9%)	55 (96%)	p = 0,20
Respect des gestes barrières	280 (98,9%)	53 (93%)	p = 0,02
Masques disponibles au domicile	242 (82,5%)	53 (93%)	p = 0,20
Port du masque à l'extérieur :			
Oui	107 (37,8%)	35 (61,4%)	p <0,0001
Parfois	37 (13%)	16 (28,1%)	
Non	31 (11%)	2 (3,5%)	
NA	108 (38,2%)	4 (7%)	
Augmentation de la fréquence du lavage des mains			
Moyens utilisés pour le lavage des mains :			
Savon	84 (29,7%)	13 (22,8%)	p = 0,50
Gel hydroalcoolique	5 (1,8%)	2 (3,5%)	
Les deux	187 (66%)	41 (71,9%)	
Autres	5 (1,8%)	0	
NA	2 (0,7%)	1 (1,8%)	
ACTIVITES DU QUOTIDIEN			
Réalisation des courses	91 (32,2%)	37 (64,9%)	p <0,0001
Poursuite de l'activité professionnelle	27 (9,5%)	14 (24,6%)	p = 0,003
Prescription d'un arrêt travail	13 (4,6%)	10 (17,5%)	p = 0,002
Modifications des conditions de travail	50 (17,7%)	8 (14%)	p = 0,57
SCORE CONTACT			
Score contact (médiane, EIQ)	42 (34 - 56)	36 (24 - 56)	p = 0,33

RDV : rendez-vous ; TDM : tomodensitométrie ; FFP : filtering facepiece; SHA : savon hydroalcoolique ; EIQ : écart interquartile ; ET (écart-type) ; RT-PCR : reverse transcriptase - polymerase chain reaction

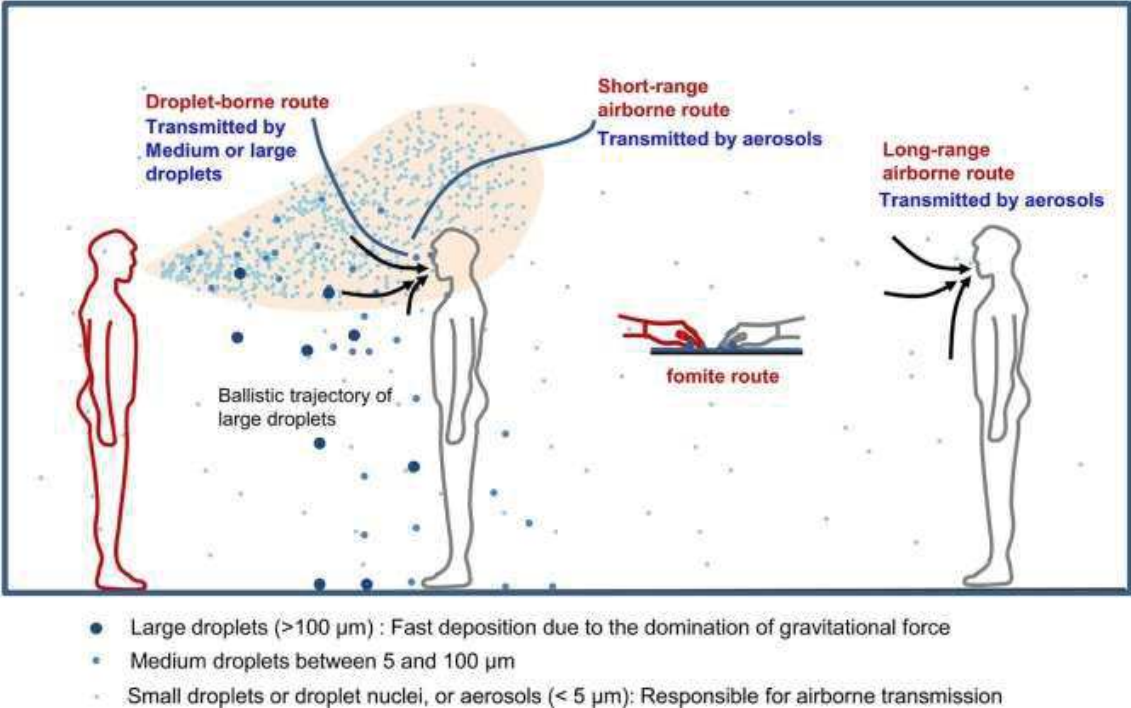
Tableau 6 : comparaison des paramètres cliniques et comportementaux avec une différence significative entre les patients transplantés pulmonaires (TP-T2) et les patients avec maladie pulmonaire rare (MR) lors de la période de déconfinement (T2).

	TP-T2	Maladies rares	p value
SYMPTOMES AIGUS			
Asthénie	33 (11,7%)	21 (36,8%)	p < 0,0001
Anorexie	11 (3,9%)	7 (12,3%)	p = 0,02
Majoration de la dyspnée	22 (7,8%)	14 (24,6%)	p = 0,0006
Majoration de la toux	19 (6,7%)	22 (38,6%)	p < 0,0001
Majoration des expectoration	15 (5,3%)	14 (24,6%)	p < 0,0001
Douleur ou oppression thoracique	14 (4,9%)	13 (22,8%)	p < 0,0001
Anosmie	2 (0,7%)	3 (5,3%)	p = 0,03
Maux de gorge	13 (4,6%)	12 (21,1%)	p = 0,0002
Céphalées	30 (10,6%)	13 (22,8%)	p = 0,02
Arthromyalgie	34 (12%)	18 (31,6%)	p = 0,0005
PRISE EN CHARGE MEDICALE ADDITIONNELLE			
Traitement anti-infectieux	52 (18,4%)	4 (7%)	p = 0,03
MESURES DE PROTECTION CONTRE LA COVID-19			
Port du masque à l'extérieur :			
Oui	234 (82,7%)	35 (61,4%)	p = 0,002
Parfois	37 (13%)	16 (28,1%)	
Non	7 (2,5%)	2 (3,5%)	
NA	5 (1,8%)	4 (7%)	
Augmentation de la fréquence du lavage des mains	217 (76,7%)	51 (89,5%)	p = 0,03
ACTIVITES DU QUOTIDIEN			
Prescription d'un arrêt travail	20 (7,1%)	10 (17,5%)	p = 0,02
SCORE CONTACT			
Score contact (médiane, EIQ)	56 (40 - 72)	36 (24 - 56)	p < 0,0001

RDV : rendez-vous ; TDM : tomodensitométrie ; FFP : filtering facepiece ; SHA : savon hydroalcoolique ; EIQ : écart interquartile ; ET (écart-type) ; RT-PCR : reverse transcriptase - polymerase chain reaction

Figures

Figure 1 : Mode de transmission du virus.



Wei et al. Am. J. Infect. Control (2016)

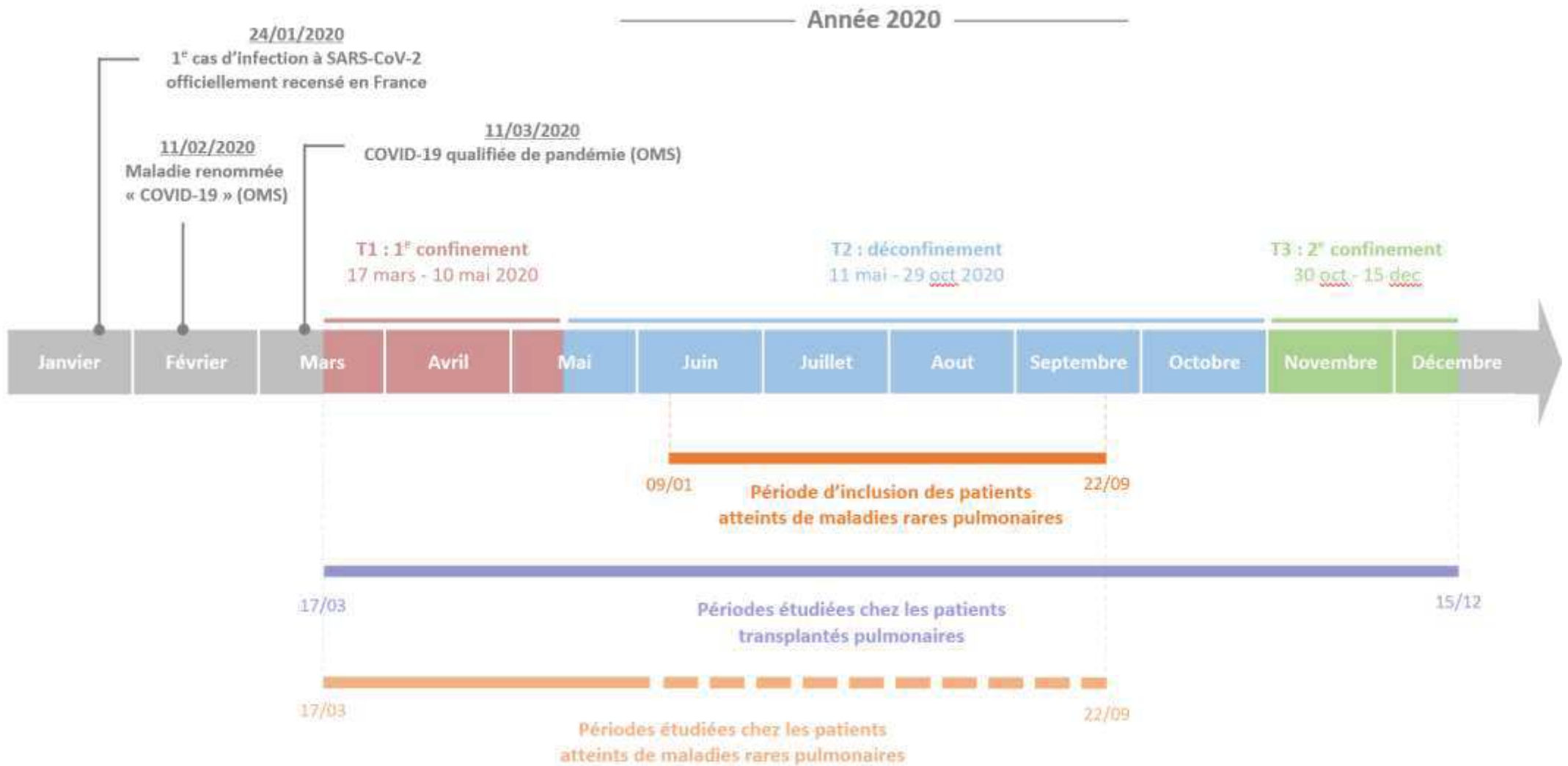


Figure 2 : Chronologie de l'étude

L'étude comportait trois périodes : T1 = la période du premier confinement en France (17 mars - 11 mai 2020), T2 = la période de déconfinement (11 mai - 30 octobre 2020) et T3 = la période du 2^e confinement (30 octobre - 15 décembre 2020)

Les données des patients transplantés pulmonaires ont été recueillies lors de chacune des 3 périodes, avec 3 recueils au total. Pour les patients atteints de maladies rares (MR), le questionnaire concernait la période allant du 1^{er} confinement à la date d'inclusion (9 juin au 22 septembre). La période de déconfinement était donc variable d'un patient à l'autre, et est représentée sous forme de pointillés sur la figure.

Les données du groupe MR ont été comparées d'une part avec celles recueillies chez les TP à T1, et celles recueillies à T2.

Figure 3 : Flow charte de l'étude. Cohorte des patients transplantés pulmonaires.

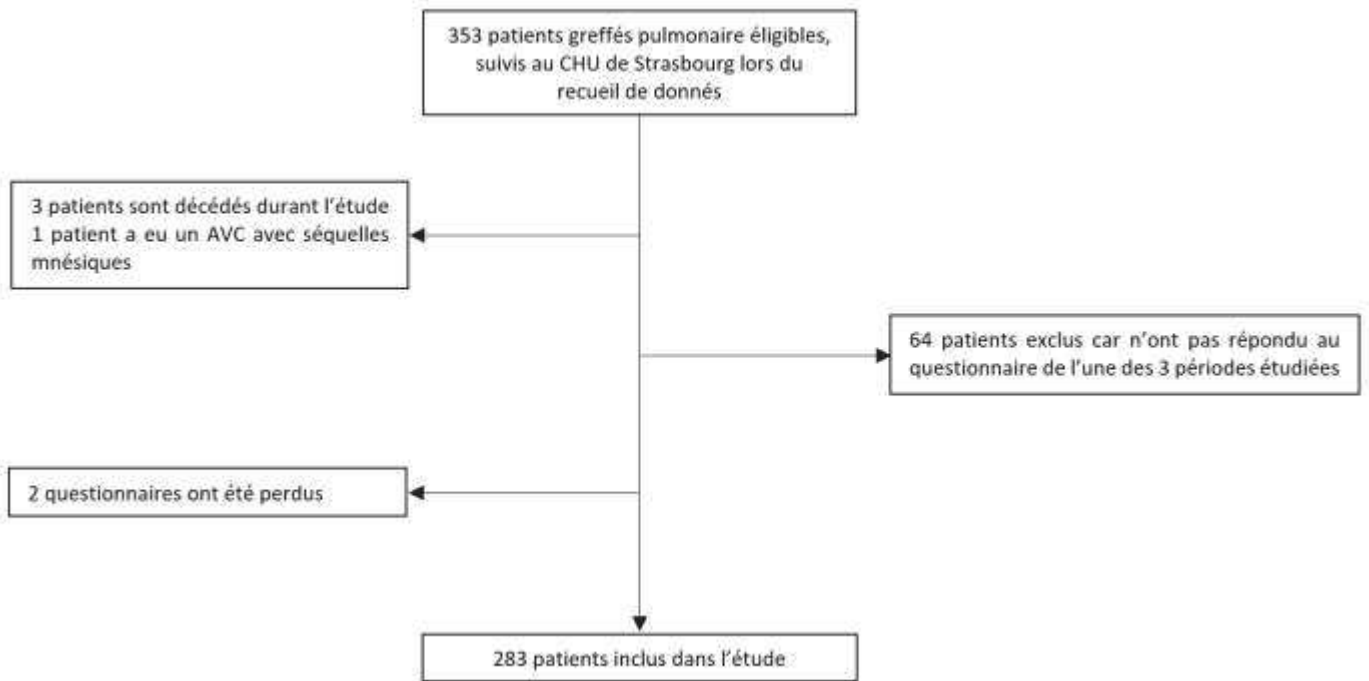


Figure 4 : comparaison des principales caractéristiques générales entre la cohorte de patients transplantés pulmonaires (TP) (n=283) et celle de patients atteints de maladies pulmonaires rares (MR) (n=57). L'analyse statistique comparative entre les deux groupes des variables catégorielles a été réalisée à l'aide du test du X² ou test de Fisher.

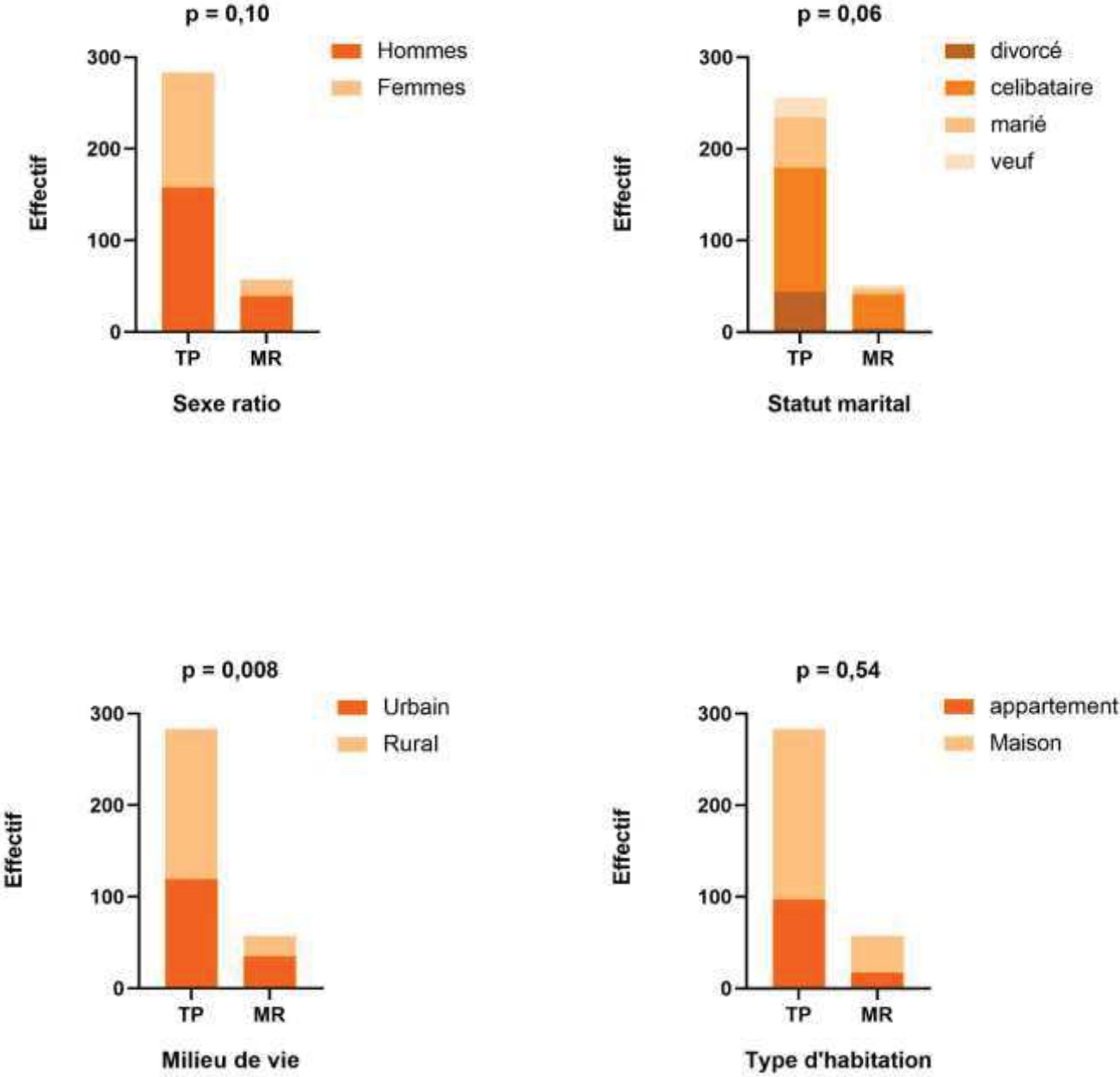


Figure 5 : comparaison de la fréquence de certaines comorbidités d'intérêt entre la cohorte de patients transplantés pulmonaires (TP) (n=283) et celle de patients atteints de maladies pulmonaire rares (MR) (n=57). Seules les différences significatives sont représentées. Toutes les comorbidités représentées étaient significativement plus fréquentes chez les patients TP quel chez les patients du groupe MR. L'analyse statistique comparative entre les deux groupes des variables catégorielles a été réalisée à l'aide du test du X² ou test de Fisher.

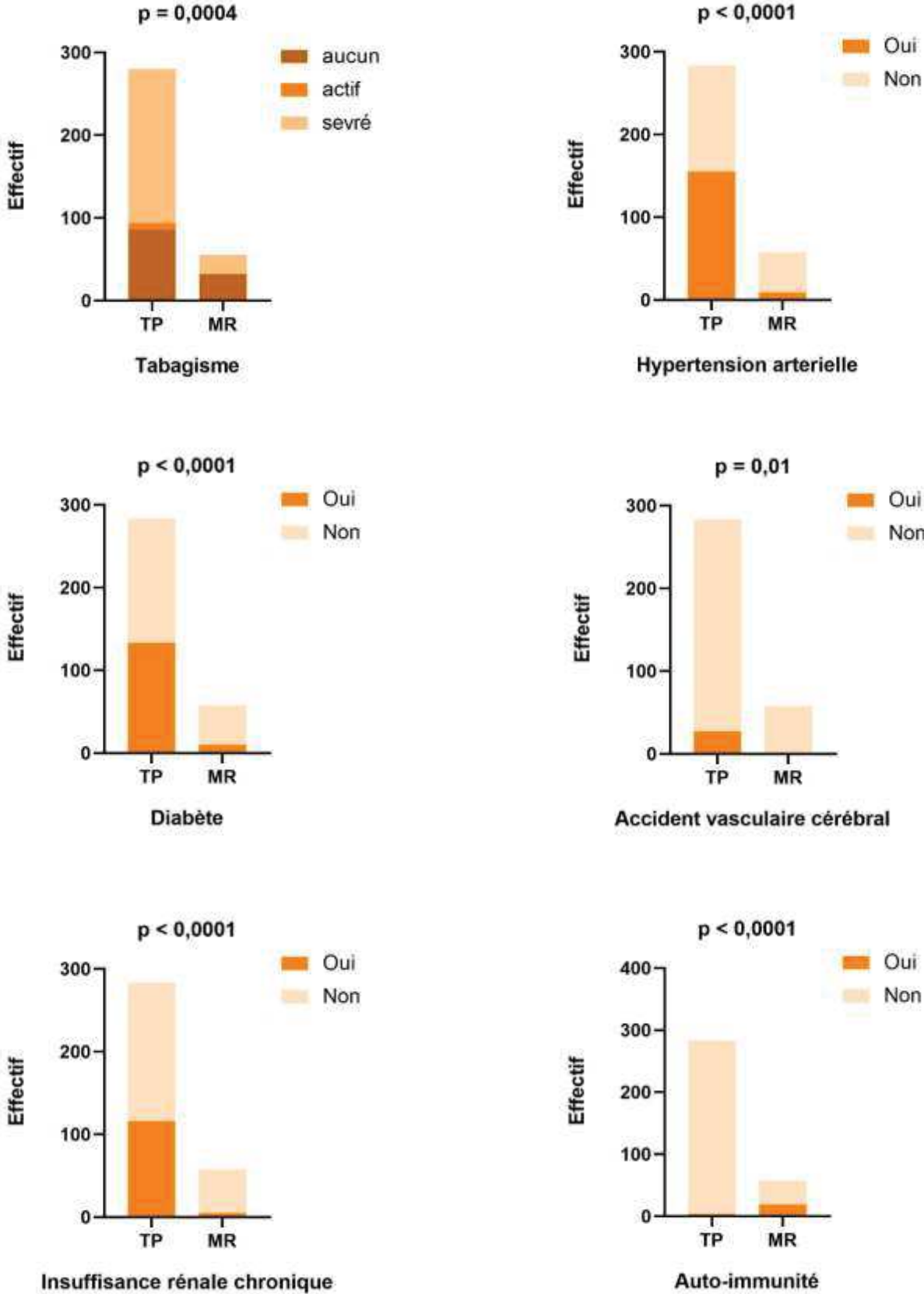


Figure 6 : comparaison de l'utilisation de traitements immunosuppresseurs entre la cohorte de patients transplantés pulmonaires (TP) (n=283) et celle de patients atteints de maladie pulmonaire rare (MR) (n=57). Seules les différences significatives sont figurées. Nous avons observé que les traitements immunosuppresseurs étaient plus fréquemment prescrits chez les patients TP. L'analyse statistique comparative entre les deux groupes des variables catégorielles a été réalisée à l'aide du test du X² ou test de Fisher.

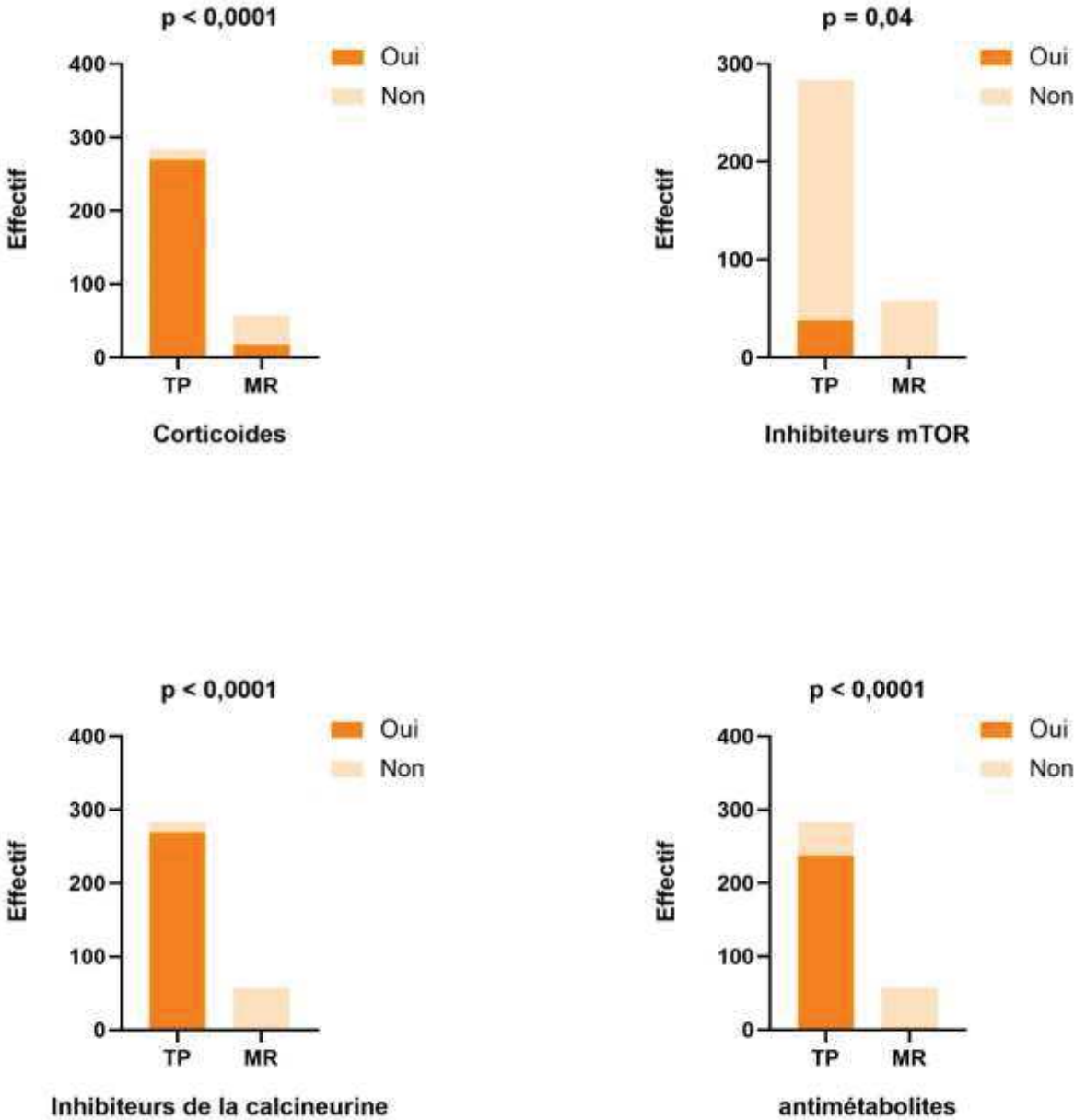


Figure 7 : comparaison de l'évolution de certains symptômes liés à la COVID-19 et des prises en charges médicales additionnelles chez les patients transplantés pulmonaire lors du premier confinement (T1), du déconfinement (T2) et du 2e confinement (T3). Seules les évolutions significatives sont représentées. **A** : Fréquence des symptômes ayant significativement varié lors des 3 périodes étudiées chez les patients transplantés pulmonaires. **B** : Taux de consultation non prévues et de prescription de traitements anti-infectieux entre T1 et T3. L'analyse statistique comparative entre les 3 périodes des variables catégorielles a été réalisée à l'aide du test du χ^2 .

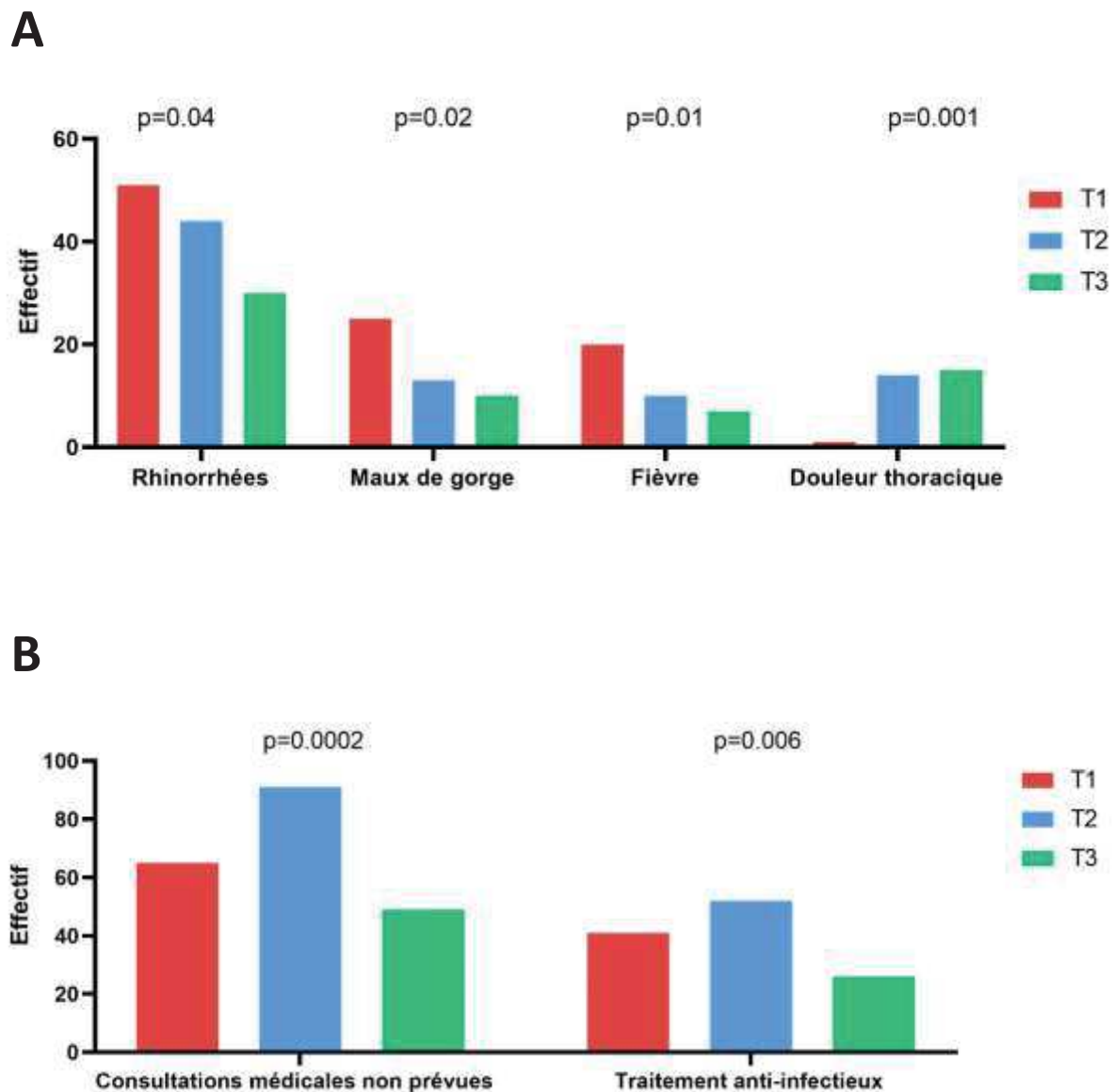
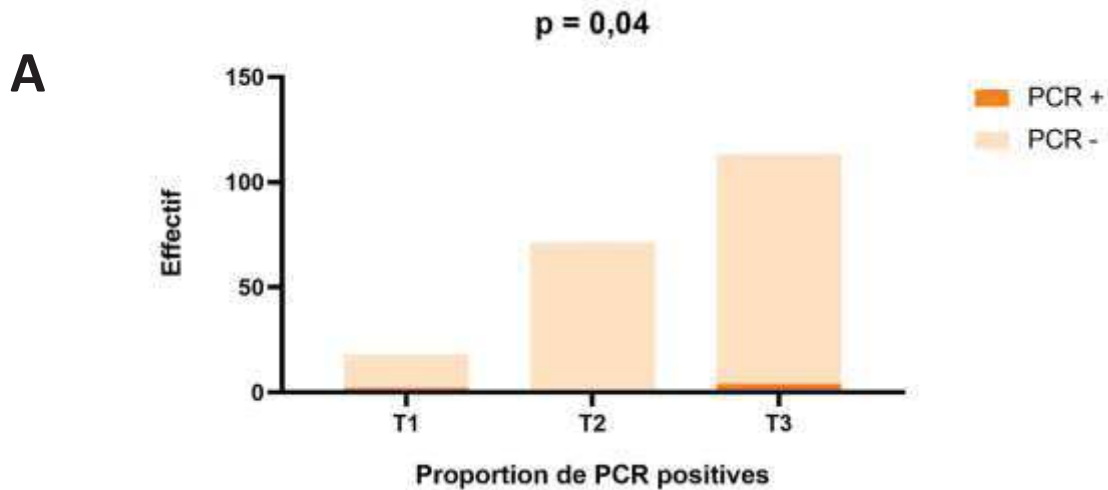


Figure 8 : comparaison du nombre de patients testés et diagnostiqués pour la COVID-19 et de l'adhésion aux mesures de protection sanitaire chez les patients transplantés pulmonaire lors du premier confinement (T1), du déconfinement (T2) et du 2^e confinement (T3). **A** : évolution du nombre de RT-PCR réalisées et proportion de tests positifs au cours des 3 périodes étudiées. **B** : comparaison de l'évolution de plusieurs paramètres de protection sanitaire lors de T1, T2 et T3 : limitations des sorties, port du masque, lavages des mains, réalisation des courses et poursuite de l'activité professionnelle. L'analyse statistique comparative entre les 3 périodes des variables catégorielles a été réalisée à l'aide du test du χ^2 . RT-PCR : Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR.



	T1	T2	T3
RT-PCR réalisées	18	71	113
PCR positives	2	0	4
Proportion de PCR positives (%)	11,1%	0	3,5%

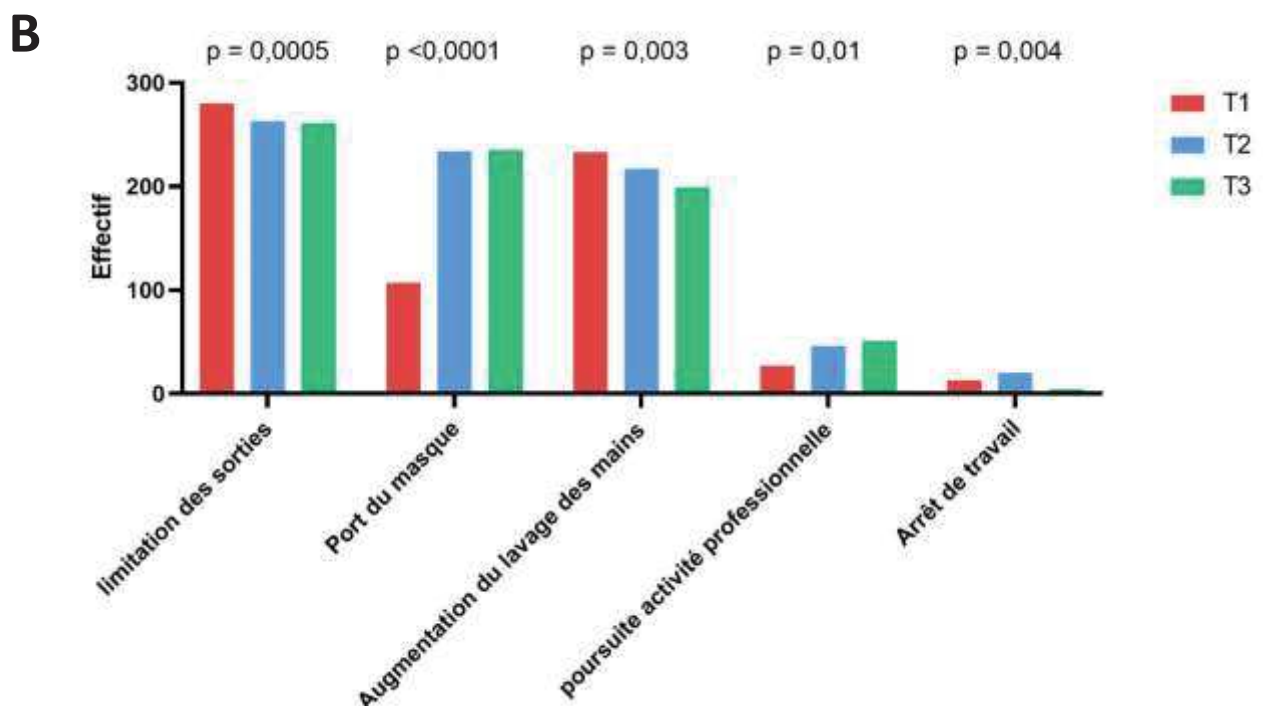
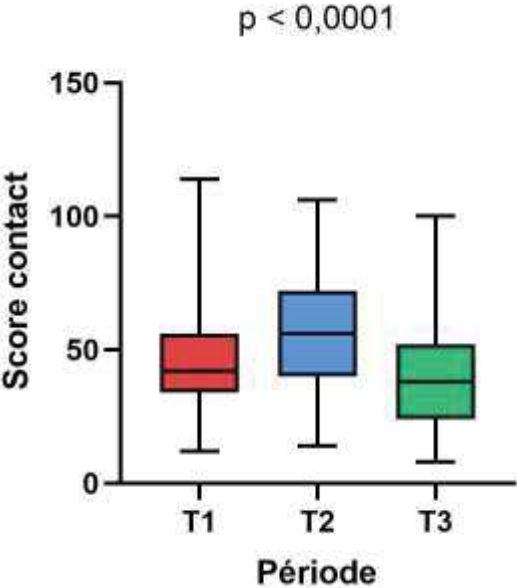


Figure 9 : évolution du score contact chez les patients transplantés pulmonaires au cours des trois périodes étudiées. Les résultats sont exprimés en médiane et interquartiles et une analyse de la variance (ANOVA) a été utilisé pour la comparaison du score contact entre T1, T2 et T3.



	T1	T2	T3	p-value
Score contact (médiane ± EIQ)	42 (34 - 56)	56 (40 - 72)	38 (24 - 52)	p < 0,0001

Figure 10 : comparaison des symptômes rapportés lors du premier confinement (T1), entre les patients transplantés pulmonaires (TP-T1, n = 283) et les patients atteints de maladie pulmonaire rare (MR, n = 57). L'analyse statistique comparative entre les 2 cohortes des variables catégorielles a été réalisée à l'aide du test du χ^2 ou test de Fisher.

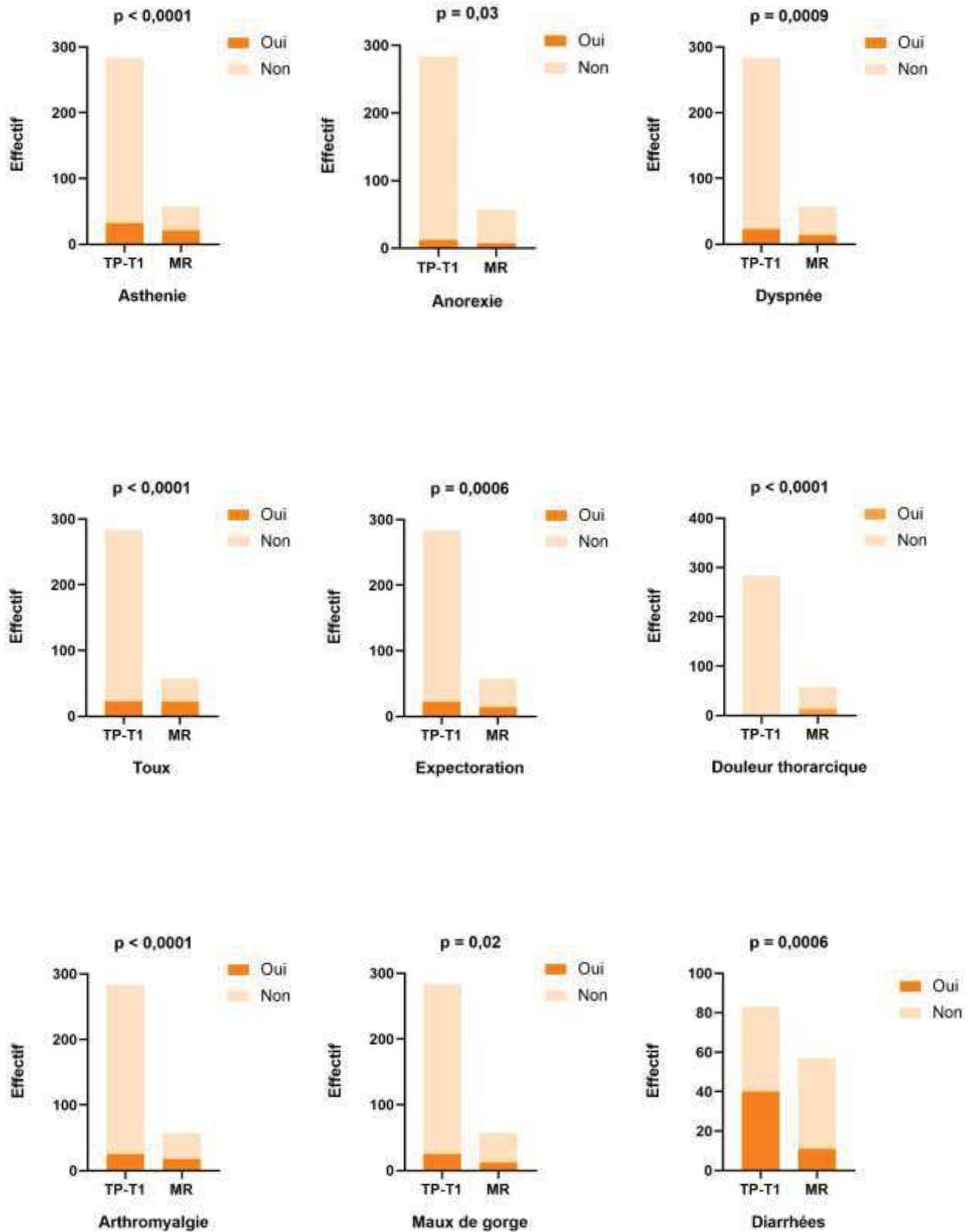


Figure 11 : comparaison des paramètres en lien avec le respect des gestes barrière lors du premier confinement entre les patients transplantés pulmonaires (TP-T1) et les patients atteints de maladie pulmonaire rare (MR). L'analyse statistique comparative entre les 2 cohortes des variables catégorielles a été réalisée à l'aide du test du χ^2 ou test de Fisher.

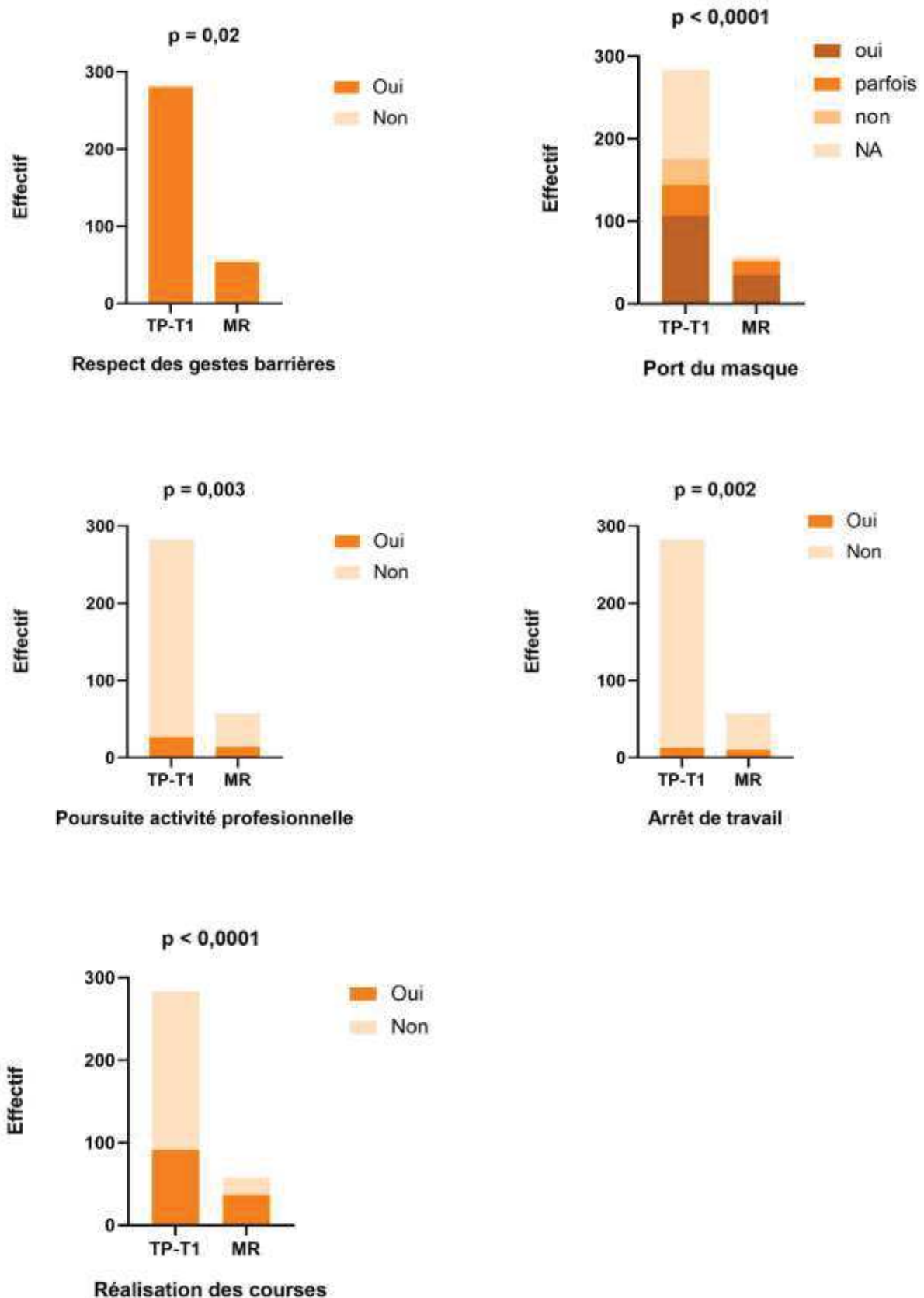
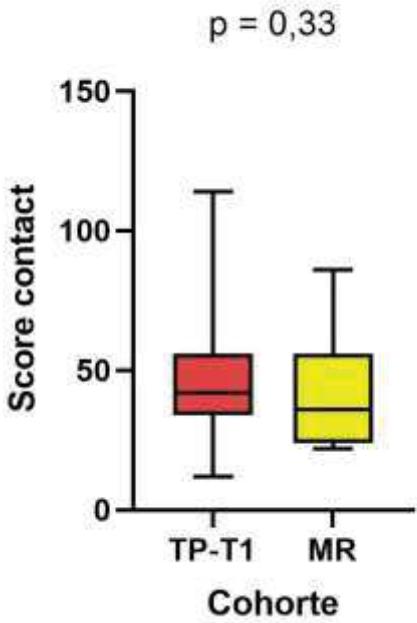
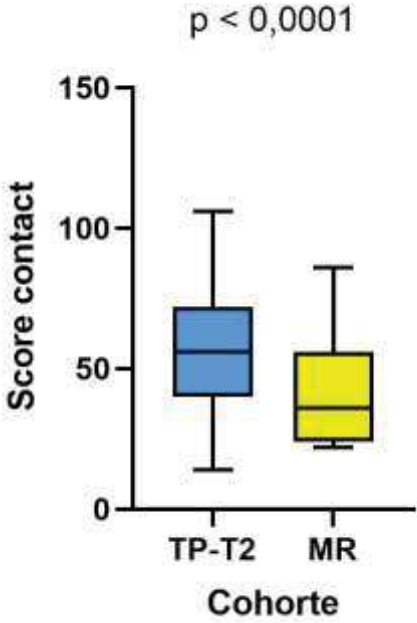


Figure 12 : comparaison du score contact lors de la période du premier confinement (T1) entre les patients transplantés pulmonaires (TP-T1) et les patients atteints de maladie pulmonaire rare (MR). Les résultats sont exprimés en médiane et interquartiles et les score contact des 2 cohortes ont été comparés grâce à un test de Mann Whitney.



	T1	MR	p-value
Score contact (médiane ± EIQ)	42 (34 - 56)	36 (24 - 56)	p = 0,33

Figure 13 : comparaison du score contact lors de la période de déconfinement (T2) entre les patients transplantés pulmonaires (TP-T2) et les patients atteints de maladie pulmonaire rare (MR). Les résultats sont exprimés en médiane et interquartiles et les score contact des 2 cohortes ont été comparés grâce à un test de Mann Whitney.



	T2	MR	p-value
Score contact (médiane ± EIQ)	56 (40 - 72)	36 (24 - 56)	$p < 0,0001$

VII. Références bibliographiques

1. Cajamarca-Baron, J. *et al.* SARS-CoV-2 (COVID-19) in patients with some degree of immunosuppression. *Reumatol Clin* **17**, 408–419 (2021).
2. Cui, J., Li, F. & Shi, Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* **17**, 181–192 (2019).
3. Guo, Y.-R. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* **7**, 11 (2020).
4. Meyerowitz, E. A., Richterman, A., Gandhi, R. T. & Sax, P. E. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* **174**, 69–79 (2021).
5. Wang, Y. *et al.* Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. *BMJ Global Health* **5**, e002794 (2020).
6. Birgand, G., Kerneis, S. & Lucet, J.-C. Modes de transmission du SARS-CoV-2 : que sait-on actuellement ? *Médecine et Maladies Infectieuses Formation* **1**, 2–12 (2022).
7. He, X. *et al.* Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* **26**, 672–675 (2020).
8. Gupta, R. K. Will SARS-CoV-2 variants of concern affect the promise of vaccines? *Nat Rev Immunol* **21**, 340–341 (2021).
9. Avanzato, V. A. *et al.* Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. *Cell* **183**, 1901-1912.e9 (2020).
10. Shen, Z. *et al.* Genomic Diversity of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* **71**, 713–720 (2020).
11. Suivi des variants du SARS-CoV-2. <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
12. Tatsi, E.-B., Filippatos, F. & Michos, A. SARS-CoV-2 variants and effectiveness of vaccines: a review of current evidence. *Epidemiol Infect* **149**, e237 (2021).
13. Choi, J. Y. & Smith, D. M. SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Yonsei Med J* **62**, 961–968 (2021).
14. Charmet, T. *et al.* Impact of original, B.1.1.7, and B.1.351/P.1 SARS-CoV-2 lineages on vaccine effectiveness of two doses of COVID-19 mRNA vaccines: Results from a nationwide case-control study in France. *Lancet Reg Health Eur* **8**, 100171 (2021).
15. Charmet, T. *et al.* Impact of original, B.1.1.7, and B.1.351/P.1 SARS-CoV-2 lineages on vaccine effectiveness of two doses of COVID-19 mRNA vaccines: Results from a nationwide case-control study in France. *The Lancet Regional Health – Europe* **8**, (2021).
16. Ong, S. W. X. *et al.* Clinical and Virological Features of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clin Infect Dis* **75**, e1128–e1136 (2022).
17. Araf, Y. *et al.* Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *Journal of Medical Virology* **94**, 1825–1832 (2022).

18. Ren, S.-Y., Wang, W.-B., Gao, R.-D. & Zhou, A.-M. Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2: Mutation, infectivity, transmission, and vaccine resistance. *World Journal of Clinical Cases* **10**, 1–11 (2022).
19. Ritchie, H. *et al.* Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World in Data* (2020).
20. COVID-19 Cumulative Infection Collaborators. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. *Lancet* **399**, 2351–2380 (2022).
21. Wu, Z. & McGoogan, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* **323**, 1239–1242 (2020).
22. Garg, S. *et al.* Clinical Trends Among U.S. Adults Hospitalized With COVID-19, March to December 2020 : A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med* **174**, 1409–1419 (2021).
23. Zhou, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* **395**, 1054–1062 (2020).
24. Williamson, E. J. *et al.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* **584**, 430–436 (2020).
25. Petrilli, C. M. *et al.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* **369**, m1966 (2020).
26. Wu, C. *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* **180**, 934–943 (2020).
27. Liao, D. *et al.* Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* **7**, e671–e678 (2020).
28. Shi, S. *et al.* Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* **5**, 802–810 (2020).
29. Li, Q. *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med* **382**, 1199–1207 (2020).
30. Guan, W.-J. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* **382**, 1708–1720 (2020).
31. Oran, D. P. & Topol, E. J. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic. *Ann Intern Med* M20-6976 (2021) doi:10.7326/M20-6976.
32. Yang, J. *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* **94**, 91–95 (2020).
33. Tenforde, M. W. *et al.* Characteristics of Adult Outpatients and Inpatients with COVID-19 — 11 Academic Medical Centers, United States, March–May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **69**, 841–846 (2020).
34. Wang, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* **323**, 1061–1069 (2020).

35. Helms, J. *et al.* High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* **46**, 1089–1098 (2020).
36. Zhang, Y. *et al.* Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* e38 (2020) doi:10.1056/NEJMc2007575.
37. Liotta, E. M. *et al.* Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* **7**, 2221–2230 (2020).
38. Musuza, J. S. *et al.* Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **16**, e0251170 (2021).
39. Ravanan, R. *et al.* SARS-CoV-2 infection and early mortality of waitlisted and solid organ transplant recipients in England: A national cohort study. *American Journal of Transplantation* **20**, 3008–3018 (2020).
40. Elias, M. *et al.* COVID-19 Infection in Kidney Transplant Recipients: Disease Incidence and Clinical Outcomes. *J Am Soc Nephrol* **31**, 2413–2423 (2020).
41. Caillard, S. & Registre français des patients transplantés d'organe solide Covid-19, sous l'égide de la Société Francophone de transplantation. [COVID-19 and organ transplantation, lessons from the national Registry of the Société Francophone de Transplantation]. *Bull Acad Natl Med* **206**, 511–517 (2022).
42. Raja, M. A. *et al.* COVID-19 in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of current literature. *Transplantation Reviews* **35**, 100588 (2021).
43. Hadi, Y. B., Naqvi, S. F. Z., Kupec, J. T., Sofka, S. & Sarwari, A. Outcomes of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: A Propensity-matched Analysis of a Large Research Network. *Transplantation* **105**, 1365–1371 (2021).
44. Kates, O. S. *et al.* Coronavirus Disease 2019 in Solid Organ Transplant: A Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis* **73**, e4090–e4099 (2021).
45. Molnar, M. Z. *et al.* Outcomes of critically ill solid organ transplant patients with COVID-19 in the United States. *Am J Transplant* **20**, 3061–3071 (2020).
46. Avery, R. K. *et al.* Inpatient COVID-19 outcomes in solid organ transplant recipients compared to non-solid organ transplant patients: A retrospective cohort. *Am J Transplant* **21**, 2498–2508 (2021).
47. Cochran, W. *et al.* COVID-19 Clinical Outcomes in Solid Organ Transplant Recipients During the Omicron Surge. *Transplantation* **106**, e346–e347 (2022).
48. Messika, J. *et al.* COVID-19 in Lung Transplant Recipients. *Transplantation* **105**, 177–186 (2021).
49. Saez-Giménez, B. *et al.* COVID-19 in lung transplant recipients: A multicenter study. *Am J Transplant* **21**, 1816–1824 (2021).
50. Aversa, M. *et al.* COVID-19 in lung transplant recipients: A single center case series from New York City. *Am J Transplant* **20**, 3072–3080 (2020).
51. Verleden, G. M. *et al.* COVID-19 in lung transplant patients: A case series. *Am J Transplant* **20**, 3234–3238 (2020).
52. Myers, C. N. *et al.* COVID-19 in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis* **22**, e13364 (2020).

53. Carrat, F. *et al.* Evidence of early circulation of SARS-CoV-2 in France: findings from the population-based “CONSTANCES” cohort. *Eur J Epidemiol* **36**, 219–222 (2021).
54. Sepúlveda-Loyola, W. *et al.* Impact of Social Isolation Due to COVID-19 on Health in Older People: Mental and Physical Effects and Recommendations. *J Nutr Health Aging* **24**, 938–947 (2020).
55. Harper, C. A., Satchell, L. P., Fido, D. & Latzman, R. D. Functional Fear Predicts Public Health Compliance in the COVID-19 Pandemic. *Int J Ment Health Addict* **19**, 1875–1888 (2021).
56. Ahorsu, D. K. *et al.* The Fear of COVID-19 Scale: Development and Initial Validation. *Int J Ment Health Addict* **20**, 1537–1545 (2022).
57. Coroiu, A., Moran, C., Campbell, T. & Geller, A. C. Barriers and facilitators of adherence to social distancing recommendations during COVID-19 among a large international sample of adults. *PLOS ONE* **15**, e0239795 (2020).
58. Renaud-Picard, B. *et al.* The social and clinical impact of the COVID-19 epidemic on the Strasbourg lung transplant cohort: A single-center retrospective cohort study. *Clin Transplant* **34**, e14119 (2020).
59. Kamp, J. C., Hinrichs, J. B., Fuge, J., Ewen, R. & Gottlieb, J. COVID-19 in lung transplant recipients—Risk prediction and outcomes. *PLOS ONE* **16**, e0257807 (2021).
60. Hage, R., Steinack, C., Benden, C. & Schuurmans, M. M. COVID-19 in Patients with Solid Organ Transplantation: A Systematic Review. *Transplantation* **1**, 1–15 (2020).
61. Hu, B., Huang, S. & Yin, L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* **93**, 250–256 (2021).
62. Reuken, P. A. *et al.* Between fear and courage: Attitudes, beliefs, and behavior of liver transplantation recipients and waiting list candidates during the COVID-19 pandemic. *Am J Transplant* **20**, 3042–3050 (2020).
63. Doğan, R., Kaplan Serin, E. & Bağcı, N. Fear of COVID 19 and social effects in liver transplant patients. *Transpl Immunol* **69**, 101479 (2021).
64. Hatzikiriakidis, K. *et al.* When immunosuppression and COVID-19 intersect: An exploratory qualitative study of young lung transplant recipient perceptions of daily life during a pandemic. *Pediatr Transplant* **26**, e14281 (2022).
65. de Zwart, A. E. S. *et al.* Impact of COVID-19 social distancing measures on lung transplant recipients: decline in overall respiratory virus infections is associated with stabilisation of lung function. *Eur Respir J* 2200085 (2022) doi:10.1183/13993003.00085-2022.
66. Coll, E. *et al.* COVID-19 in transplant recipients: The Spanish experience. *Am J Transplant* **21**, 1825–1837 (2021).
67. Abu Jawdeh, B. G. COVID-19 in Kidney Transplantation: Outcomes, Immunosuppression Management, and Operational Challenges. *Adv Chronic Kidney Dis* **27**, 383–389 (2020).
68. Landi, D. *et al.* Adherence to social distancing and use of personal protective equipment and the risk of SARS-CoV-2 infection in a cohort of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* **45**, 102359 (2020).

69. Camacho-Rivera, M., Islam, J. Y. & Vidot, D. C. Associations Between Chronic Health Conditions and COVID-19 Preventive Behaviors Among a Nationally Representative Sample of U.S. Adults: An Analysis of the COVID Impact Survey. *Health Equity* **4**, 336–344 (2020).

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine
maïeutique et sciences de la santé
Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : Hussein Prénom : Noussouha

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété Intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance de suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

à Strasbourg le 18/09/2022

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.